

## 7. Aborto de repetición

### INTRODUCCIÓN

El aborto de repetición (AR) se define como la pérdida de tres o más gestaciones consecutivas antes de la semana 20 de gestación, siendo el peso fetal  $\leq 500$  g<sup>(1-4)</sup>. Sin embargo, no existe consenso y algunos aceptan que las pérdidas pueden no ser consecutivas, pues el hecho de haber tenido algún recién nacido vivo ante o entre los abortos no parece disminuir la probabilidad de volver a abortar<sup>(5-8)</sup>. Tampoco existe consenso en cuanto al número de abortos que justifica el inicio de un estudio. Lo razonable es individualizar cada caso y considerar la edad de la mujer, las circunstancias que rodean las pérdidas gestacionales tempranas, los antecedentes personales y familiares y la ansiedad de la pareja. Lo ideal es iniciar el estudio tras dos abortos, pues la probabilidad de volver a abortar es similar tras tres abortos (24-30% frente a 30-33%)<sup>(2,8)</sup>.

En torno al 50% de los AR van a quedar sin diagnóstico etiológico; sin embargo, las parejas que intentan embarazo tendrán un 70% de niños nacidos vivos<sup>(1,4)</sup>. Esta situación está condicionada por la edad materna, de modo que la probabilidad de sufrir un nuevo aborto en mujeres < 30 años está por debajo de un 25%, mientras que en las mujeres  $\geq 40$  años sería de 50-60%<sup>(5)</sup>.

No existe consenso relativo al número de abortos previos que justifique el inicio del estudio por infertilidad.	<b>C</b>
La decisión de iniciar el estudio con el segundo o tercer aborto debe hacerse teniendo en cuenta la edad de la paciente, los antecedentes personales y familiares, las circunstancias de las pérdidas gestacionales y la ansiedad de la pareja.	<b>RSAA</b>
En el 50% de los casos el estudio del aborto de repetición no pondrá de manifiesto ninguna causa.	<b>C</b>

### ETIOLOGÍA

#### Causas demostradas

Sólo dos causas han sido relacionadas con el AR: las genéticas y el síndrome antifosfolípido.

### Causas genéticas

Representan alrededor del 50% de los casos<sup>(9)</sup>. Pueden ser de origen genético o cromosómico. Aunque se han señalado numerosas alteraciones genéticas como responsables del AR, salvo casos bien definidos, no tenemos datos científicos que confirmen este origen<sup>(1,10,11,16-18)</sup>. De este modo, las causas demostradas en la actualidad serían las cromosómicas<sup>(1,2,7,9,10,12-15,19-25)</sup>. De igual modo se ha sugerido que la presencia de al menos dos abortos euploides debe hacer pensar en un factor no genético asociado al AR<sup>(15)</sup>. Cuando uno o los dos miembros de la pareja es portador de una cromosomopatía, o se confirma ésta en uno de los productos del aborto, se debe dar consejo genético y plantear las siguientes estrategias:

- No hacer nada, asumiendo el riesgo de repetición de la anomalía, con posibilidad de diagnóstico prenatal en una futura gestación.
- Realizar un estudio de los cromosomas espermáticos mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) o valoración de la fragmentación de ADN si se sospecha un problema seminal. Estas técnicas tienen un valor clínico limitado.
- Realizar un DPI que permite discriminar cualquier anomalía cromosómica *de novo*.
- Cambiar los gametos si se sospecha una anomalía genética no identificable o no se contemplan las opciones anteriores.

La principal causa de aborto de repetición es de tipo genético.	<b>A</b>
Ante un aborto de repetición de etiología genética son alternativas válidas: esperar una nueva gestación espontánea con posibilidad de diagnóstico prenatal, realizar estudios cromosómicos en los espermatozoides, efectuar diagnóstico genético preimplantacional o recurrir al cambio de gametos.	<b>RSAA</b>

### Síndrome antifosfolípido

Se considera responsable de un 10-15% de los casos<sup>(2,9,26,27)</sup>. Es la única causa no genética que ha demostrado invariablemente ser origen del aborto de repetición. Para su diagnóstico deben cumplirse los criterios descritos en la Tabla 1.

El anticoagulante lúpico es el más relevante, seguido del ACA-IgG y, por último, del ACA-IgM. Para que tengan relevancia clínica, los valores de estos dos últimos deben estar elevados de forma moderada<sup>(2,26,30)</sup>. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos parece actuar de dos maneras en el aborto de repetición:

- Su efecto trombogénico arterial y venoso sólo parece ser responsable de los abortos más tardíos, originados a partir de la semana 8-10, momento en el que las conexiones vasculares placentarias están ya formadas y son susceptibles de trombosis.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido**

<p><b>Criterios clínicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Trombosis vascular</b> ≥ 1 episodio clínico de trombosis arterial, venosa o capilar en cualquier tejido u órgano.</li> <li>• <b>Complicaciones de la gestación</b> Una muerte inexplicada de fetos morfológicamente normales ≥ 10 semanas de gestación o parto prematuro de neonatos morfológicamente normales de ≤ de 34 semanas de gestación a causa de eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria grave o ≥ 3 abortos espontáneos consecutivos inexplicados de &lt; de 10 semanas de gestación.</li> </ul>
<p><b>Criterios analíticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anticuerpos anticardiolipina (ACA)</b> ACA IgG o IgM en sangre a niveles moderados o altos en ≥ 2 ocasiones separadas ≥ 6 semanas.</li> <li>• <b>Anticoagulante lúpico (AL)</b> AL detectado en sangre ≥ de dos ocasiones separadas ≥ 6 semanas, según las normas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.</li> </ul> <p><i>El diagnóstico requiere la presencia de al menos un criterio clínico y uno analítico. No existe límite en el intervalo entre el hecho clínico y los hallazgos de laboratorio.</i></p> <p>Referencias: 28,29,35</p>

- Antes es posible que en su mecanismo de actuación intervenga un desequilibrio en la producción hormonal y una deficiente invasión trofoblástica<sup>(9,29,31-35)</sup>. Este doble mecanismo, explicaría la insuficiencia placentaria originada por el síndrome, responsable de los trastornos asociados (preeclampsia, desprendimiento de placenta, retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal intraútero, parto prematuro). La pauta más aceptada para el tratamiento del síndrome antifosfolípido en el aborto de repetición es la combinación desde el inicio de la gestación de AAS a dosis bajas y heparina de bajo peso molecular<sup>(1,3,7,9,34-42)</sup>.

El síndrome antifosfolípido es una causa importante de aborto de repetición.	<b>C</b>
La pauta más aceptada de tratamiento del síndrome antifosfolípido en el aborto de repetición es la combinación de ácido acetil-salicílico a dosis baja y heparina de bajo peso molecular.	<b>C</b>

## Causas no demostradas pero observacionalmente probables

### Alteraciones anatómicas uterinas

Ningún trabajo randomizado ha demostrado que la corrección de una malformación uterina disminuya la tasa de aborto<sup>(1,2,7,43)</sup>. El útero septo se ha relacionado con los abortos de repetición precoces y tardíos<sup>(43-47)</sup>, por lo que se recomienda la resección del tabi-

que<sup>(7,48-52)</sup>. De forma general, en una malformación congénita deben realizarse controles cervicales desde la semana 16. Si observamos un acortamiento cervical, podemos realizar un cerclaje terapéutico hasta la semana 26.

En cuanto a las anomalías adquiridas, el criterio actual es el de intervenir las sinequias y los miomas que deformen la cavidad uterina o la ocupen<sup>(53,54)</sup>. Lo más adecuado es individualizar cada caso.

Las alteraciones anatómicas de la cavidad uterina pueden ser causa de aborto de repetición.	<b>C</b>
En los casos de aborto de repetición se recomienda el tratamiento quirúrgico de los septos uterinos, las sinequias y los miomas que deformen la cavidad uterina.	<b>RSAA</b>

### Trombofilias

Representan un grupo de patologías que se caracterizan por un desequilibrio entre los sistemas de coagulación y fibrinólisis, a favor del primero. Pueden ser adquiridas, como el síndrome antifosfolípido o algunos casos de resistencia a la proteína C activada (APCR), o congénitas, como los déficit de proteína C o S y de antitrombina III, o mutaciones puntuales de genes implicados en la cascada de la coagulación<sup>(4)</sup>. Todas ellas producirían complicaciones gestacionales por su efecto trombogénico. Sin embargo, no todos los estudios coinciden en esta asociación, ni identifican el mismo tipo de alteraciones<sup>(3,7,9,55-99)</sup>. Desafortunadamente no existen estudios randomizados.

Las trombofilias pueden ser causa de aborto de repetición.	<b>C</b>
--	----------

### Causas no demostradas

Entre éstas encontramos patologías relacionadas con el aborto de repetición pero con escasa evidencia científica a su favor.

### Endocrinas

La diabetes *mellitus* y la disfunción tiroidea si están clínicamente controladas no son un factor de riesgo<sup>(1-3,7,71-74)</sup>. Hoy sabemos que la relación entre el síndrome de ovario poliquístico (SOP) con el aborto de repetición es casual<sup>(54,75,76)</sup>. El candidato más probable en la actualidad es la resistencia a la insulina, la cual se ha asociado a una mayor tasa de

aborto en mujeres con SOP insulinoresistentes sometidas a inducción de la ovulación, en comparación con las no insulinoresistentes<sup>(79-82)</sup>. Las hiperprolactinemias y la insuficiencia de cuerpo lúteo no son causas de abortos de repetición<sup>(83-89)</sup>.

### Infeciosas

No existen datos científicos que relacionen un agente infeccioso con un mayor riesgo de abortos de repetición<sup>(2,7)</sup>.

### Autoinmunitarias no relacionadas con el Síndrome antifosfolípido

No se ha podido demostrar que la presencia de autoanticuerpos, que no sean el AL o los ACA IgG e IgM, puedan provocar abortos de repetición<sup>(1,2,27,90)</sup>.

<p>La diabetes y la disfunción tiroidea sí están clínicamente controladas, la hiperprolactinemia y la insuficiencia del cuerpo lúteo no son causa de abortos de repetición.</p>	<p>C</p>
<p>Los procesos infecciosos no son causa de abortos de repetición.</p>	<p>C</p>

### Causas no demostradas en investigación

#### Alloinmunes

Los trastornos aloinmunes que podrían relacionarse con abortos de repetición vendrán originados por el rechazo, por parte de la madre, de los antígenos de origen paterno expresados por el feto, en la interfase materno-fetal. Para que esto no suceda, se desarrollan una serie de mecanismos de *tolerancia inmunitaria*. Cuando éstos fallan, se puede producir un rechazo que lleve a la pérdida embrionaria o fetal<sup>(56,92-100)</sup>. Una revisión de la base Cochrane<sup>(101)</sup> no encuentra efectos beneficiosos en los tratamientos descritos para la prevención de nuevos abortos.

#### Causas endometriales

Ciertas anomalías endocrinológicas o una patología intrauterina podrían relacionarse con AR<sup>(102)</sup>. Por esta razón se están desarrollando nuevas líneas de investigación, como el estudio de diversas alteraciones histológicas y la expresión de sustancias como el óxido nítrico, factores de adhesión embrionaria, proteínas y receptores para estrógenos, andrógenos y progesterona<sup>(7,102)</sup>.

#### Otros trastornos hematológicos

La asociación del déficit de factor XII, la alteración en la actividad fibrinolítica y la reducción del tiempo de tromboplastina parcial activada con el aborto de repetición, son aún materia de debate<sup>(7)</sup>.

## Psicosociales

La reacción orgánica del estrés, basada en el desequilibrio de la regulación del cortisol y las catecolaminas<sup>(103)</sup>, podría favorecer la reducción del aporte de oxígeno fetal<sup>(9)</sup>. El cuidado psíquico de la mujer que sufre AR podría mejorar los resultados gestacionales.

<p>En el estudio del aborto de repetición debemos incluir cariotipo de ambos cónyuges, estudio antifosfolípido y estudio morfológico de la cavidad uterina. Podría ser interesante el estudio de trombofilias cuando existen tres abortos o más.</p>	<p><b>RSAA</b></p>
<p>En el aborto de repetición con un estudio normal podría considerarse la posibilidad de diagnóstico genético preimplantacional.</p>	<p><b>RSAA</b></p>

## BIBLIOGRAFÍA

1. LeeRM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med* 2000; 18:433-40.
2. ACOG practice Bulletin. Management of recurrent early pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78:179-90.
3. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Resm Obstet Gynaecol* 2000; 14:839-54.
4. Ozcan T, Copel JA. Deciphering the role of thrombophihas in recurrent miscarriage: impact on screening and treatment. *Contemporary OB/GYN Archive* 2002; June 1.
5. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimestre miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12:387-9.
6. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14:2868-71.
7. Li TC, Mafcris M, Tomsu M, et al. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002; 8:463-81.
8. Hill JA. Sporadic and recurrent spontaneous abortion. *Curr Prob Obstet Gynecol Fertil* 1994; 17:114-62.
9. Rai R. Recurrent miscarriage- A critical appraisal. *Reprod Med Rev* 2002; 10:165-76.
10. Godjin M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:855-65
11. Toncheva D, Tzoneva M. Prenatal selection and fetal development disturbances occurring in carriers of G6PD deficiency. *Hum Genet* 1985; 69:88.
12. Cramer DW, Wise LA. The epidemiology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18:331-9.
13. Simpson JL, Elias S, Martin AO. Parental chromosome rearrangements associated with repetitive spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1981; 36:584-90.
14. ACOG Technical Bulletinn Number 212: Early pregnancy loss. September 1995.
15. Stepheson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17:446-51.
16. Jarrett KL, Michaelis RC, Phelan MC. Microsatellite analysis reveals a high incidence of maternal cell contamination in 46,XX products or conception consisting of villi or a combination of villi and membranous material. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:198-2003.

17. Bellver L, Serra V, Reis S. Aborto de repetición: diagnóstico y planteamiento de reproducción. En: Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. McGraw-Hill Interamericana 2005. 46-66.
18. Philipp TJ, Philipp K, Reiner A. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Human Reprod* 2003; 18; 1724-32.
19. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 723-30.
20. Stern JJ, Dorfmann AD, Gutierrez Najar AJ. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996; 65:250-3.
21. Daniely M, Aviram-Goldring A, Barkai G. Detection of chromosomal aberration in fetuses arising from recurrent spontaneous abortion by comparative genomic hybridization. *Hum Reprod* 1998; 13:805-9.
22. Rubio C, Simon C, Vidal F, et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003; 18:182-8.
23. Lanasa MC, Hogge WA, Kubik C, et al. Highly skewed X-chromosome inactivation is associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Am J Hum Gene*; 1999; 65: 252-4.
24. Lanasa MC, Hogge WA, Kubik CJ, et al. A novel X-chromosome linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion. *Am J Obst Gynecol* 2001; 185: 563-8.
25. Sullivan AE, Lewis T, Stephenson M, Odem R, Schreiber J, Ober C, Branch DW. Pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients with skewed X chromosome inactivation. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1236-42.
26. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 35: 1584-9.
27. Branch DW, Silver R, Pierangeli S. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 89:549-55.
28. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T. International consensus statement on preliminary classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
29. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752-63.
30. Silver RM, Porter TF, van Leeuwen I, et al. Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of "low titers". *Obstet Gynecol* 1996; 87:494-500.
31. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL. Outcome of treated pregnancy in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*; 1992; 80:614-20.
32. Rai R, Clifford K, Cohen H. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10: 3301-4.
33. Sabire NJ, Fox H, Backos M. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002; 17: 1067-71.
34. Chamley LW. Antiphospholipid antibodies: biological basis and prospects for treatment. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 185-202.
35. Heilmann L, von Tempelhoff GF, Pollow K. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 143-50.
36. Allahbadia GN, Allahbadia SG. Low molecular weight heparin in immunological recurrent abortion- the incredible cure. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 82-90.
37. Rai R, Cohen H, Dave M. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J* 1997; 314: 253-7.
38. Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999; 72: 765-74.
39. Empson M, Lassere M, Craig JC. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 135-44.
40. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Reum* 2003; 48: 728-31.

41. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone to low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1318-23.
42. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122-7.
43. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73: 1-14.
44. March CM, Israel R. Hysteroscopic management of recurrent abortion caused by septate uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 834-42.
45. Propst AM, Hill III JA. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 341-50.
46. Fedele L, Dorta M, Brioschi D. Pregnancies in septate uteri: outcome in relation to site of uterine implantation as determined by sonography. *Am J Roentgenol* 1989; 152: 781-4.
47. Rock JA, Murphy AA. Anatomic abnormalities. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29:886-911.
48. Doridot V, Gervaise A, Taylor S. Obstetric outcome after endoscopic transection of the uterine septum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10:271-5.
49. Strassman EO. Fertility and unification of the double uterus. *Fertil Steril* 1966; 17:165-76.
50. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus be rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1106-12.
51. Odibo AO, Elkousy M, Ural SH. Prevention of preterm birth by cervical cerclage compared with expectant management: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:130-6.
52. Bachman LM, Coomarasamy A, Honest H. Elective cervical cerclage for prevention of preterm birth: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 398-404.
53. Bakejal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update* 2000; 6:614-20.
54. Li TC, Spuijbroek MDEH, Tuckerman E. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1471-9.
55. Rai R, Regan L, Hadley E. Second-trimester pregnancy loss is associated with activated C resistance. *Br J Haematol* 1996; 92: 489-90.
56. Preston SE, Rosendaal FR, Walker ID. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
57. Rai R, Backos M, Elgaddal S. Factor V Leiden and recurrent miscarriage – prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002; 17: 442-5.
58. Rey E, Kahn SR, David M. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
59. Adelberg AM, Kuller JA. Thrombophilias and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 10: 703-9.
60. Kupfermink MJ, Eldor A, Steinman N. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
61. Carp H, Salomon O, Seidman D. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2002; 17: 1633-7.
62. Cuadrado MJ, Khamashta MA. The anti-phospholipid antibody syndrome (Hughes syndrome): therapeutic aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 151-63.
63. NelenWLDLM, Bulten J, Steegers EAP. Maternal homocysteine and chorionic vascularisation in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000; 15: 954-60.
64. Ghee CB, Burrows RE. Prothrombin G20210A mutation is not associated with recurrent miscarriages. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42: 167-9.
65. Kearon C, Crowther M, Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Amu Rev Med* 2000; 51: 169-85.
66. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
67. Walker MC, Smith GN, Perkins SL. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 660-4.
68. Bloomenthal D, Delisle MF, Tessier F. Obstetric implications of the Factor V Leiden mutation: a review. *Am J Perinatal* 2002; 19: 37-47.
69. Brenner B, Kupfermink MJ. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 427-39.



70. Dorman JS, Burke JP, McCarthy BJ. Temporal trends in spontaneous abortion associated with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 41-7.
71. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified between 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319: 1617-23.
72. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 140-6.
73. Harger JH, Archer DF, Marchese SG. Etiology of recurrent pregnancy loss and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 574-81.
74. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of recurrent miscarriage. RCOG Guideline, 17. London: RCOG, 1998.
75. Clifford K, Rai R, Watson H. Does suppressing luteinizing hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of randomized controlled trial. *Br Med J*. 1996; 312:1508-11.
76. Nardo LG, Rai R, Backos M. High serum luteinizing hormone and testosterone concentrations do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002; 77:348-52.
77. Rai R, Backos M, Rushworth F. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage- a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15: 612-5.
78. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2001; 16: 2606-9.
79. Bellver J, Rossal LP, Bosch E. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003; 79: 1136-40.
80. Dale PO, Tambo T, Haug E. The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low-dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 567-70.
81. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002; 78: 487-90.
82. Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524-9.
83. Karamardian LM, Grimes DA. Luteal phase deficiency: effect of treatment on pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 167:1391-8.
84. Goldstein P, Berrier J, Rosen S. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 265-74.
85. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriages in future pregnancies? *Fertil Steril* 1997; 68: 806-9.
86. Scott RT, Snyder RR, Stickland DM. The effect of interobserver variation in dating endometrial histology on the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil Steril* 1988; 50: 888-92.
87. Tulppala M, Bjorsjes UM, Stenman UH. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertil Steril* 1991; 56:41-4.
88. Davis OK, Berkeley AS, Naus GJ. The incidence of luteal phase in normal, fertile women, determined by serial endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1989; 51: 582-6.
89. Andersen AN, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT. Progesterone supplementation during early gestation after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 357-61.
90. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337:148-53.
91. Ruthsforth FH, Backos M, Rai R. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15: 1637-9.
92. Hill JA, Polgar K, Anderson DJ. T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *JAMA* 1995; 273: 1933-6.
93. Rezaei A, Dabbagh A. T-helper (1) cytokines increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Med Sci Monit* 2002; 8: 607-610.
94. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 1999; 14: 2727-30.
95. Scott JR, Rote NS, Branch DW. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 645-52.

96. Aldrich CL, Stephenson MD, Karrison T. HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 1167-72.
97. Ober C, Karrison T, Odem RR. Mononuclear-cell immunization in prevention of recurrent miscarriages: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 365-9.
98. Stephenson MD, Dreher K, Houlihan E. Prevention of unexplained recurrent spontaneous abortion using intravenous immunoglobulin: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 82-8.
99. Daya S, Gunby J, Porter P. Critical analysis of intravenous immunoglobulin therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 475-82.
100. Ramsdem GH, Johnson PM. Unexplained recurrent miscarriage and the role of immunotherapy. *Contemp Rev Obstet Gynaecol* 1992; 4: 29-35.
101. Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (I): CD000112.
102. Li TC, Tuckerman EM, Laird SM. Endometrial factors in recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 43-52.
103. Arck PC, Rose M, Hertwig K. Stress and immune mediators in miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16: 1505-11.