

## Diagnóstico y manejo terapéutico actualizado del aborto espontáneo recurrente

**Victor Patricio Gavilanes Saenz**  
[vp.gavilanes@uta.edu.ec](mailto:vp.gavilanes@uta.edu.ec)  
Hospital General de Latacunga  
<https://orcid.org/0000-0002-9624-5840>

**Tamia Vanessa Yanchaliquin Paucar**  
[tyanchaliquin4934@uta.edu.ec](mailto:tyanchaliquin4934@uta.edu.ec)  
Hospital General Docente Ambato  
Universidad Técnica de Ambato  
Ambato-Ecuador  
<https://orcid.org/0009-0004-6412-2653>

### RESUMEN

El aborto espontáneo recurrente es la pérdida espontánea en dos o más embarazos consecutivos antes de las 20 semanas de gestación, debe ser confirmado mediante estudios ultrasonido ecográfico o histología. Es una patología multifactorial, se estima que el 1% al 2% de todas las mujeres que logran concebir un embarazo sufren pérdidas tempranas recurrentes dentro de este porcentaje el 60 % de los se produce trastornos endocrinológicos, factores genéticos, anatómicos, inmunológicos, el otro 40 % restante de los casos son de etiología idiopática. Durante varios años, el tratamiento de primera elección ha sido la cirugía con aspiración uterina al vacío, con un alto porcentaje de éxito (97-99%). Las manifestaciones clínicas de aborto espontáneo incluyen el sangrado vaginal antes de las 20 semanas, con o sin dolor abdominal, no obstante, el estándar de oro utilizado es la ecografía dado su alta especificidad (97,6%), sensibilidad (90%), y su rentabilidad, definiendo al aborto espontáneo, utilizando criterios de corte de MSD a  $\geq 25$  mm (sin un saco vitelino obvio) y CRL  $\geq 7$  mm (sin actividad cardíaca fetal), las pacientes con pérdidas recurrentes de embarazo se recomienda la ultrasonografía bidimensional/tridimensional con ecohisterografía, especialmente si sospecha que la causa de la recurrencia son defectos o anomalías uterinas, también se puede utilizar nuevas alternativas diagnósticas como detección de anticuerpos, histeroscópica, embrioscopia y biomarcadores. Durante varios años, el tratamiento de primera elección ha sido la cirugía con aspiración uterina al vacío, con un alto porcentaje de éxito (97-99%), sin embargo, esta técnica quirúrgica es un procedimiento invasivo y puede producir complicaciones a corto plazo como lesión cervical, perforación uterina, sangrado excesivo e infección pélvica, y a largo plazo la formación de adherencias y riesgo de parto pretérmino. En los protocolos actualizados el manejo terapéutico incluyen levotiroxina, progesterona, ácido fólico, hCG, HBPM (heparina de bajo peso molecular), LDA (dosis bajas de aspirina), VD3 (vitamina D3), inmunoglobulina intravenosa (IVg), psicoterapia, asesoramiento genético, las pacientes con aborto espontáneo recurrente idiopático son tratadas con anticoagulación, suplementos de progesterona y/o agentes inmunomoduladores, y los procedimientos quirúrgicos son menos invasivos, tiene menor riesgo de adherencias intrauterinas, más casos de eliminación completa del tejido.

**Palabras clave:** aborto espontáneo; recurrente; diagnóstico; tratamiento.

# Diagnosis and up-to-date therapeutic management of recurrent miscarriage

## ABSTRACT

Recurrent miscarriage is the spontaneous loss of two or more consecutive pregnancies before 20 weeks gestation, and must be confirmed by ultrasound or histology. It is a multifactorial pathology, it is estimated that 1% to 2% of all women who manage to conceive a pregnancy suffer recurrent early losses within this percentage 60% of the cases are caused by endocrinological disorders, genetic, anatomical, immunological factors, the other 40% of the cases are of idiopathic aetiology. For several years, the treatment of first choice has been surgery with vacuum aspiration, with a high success rate (97-99%). Clinical manifestations of miscarriage include vaginal bleeding before 20 weeks, with or without abdominal pain, however, the gold standard used is ultrasonography given its high specificity (97.6%), sensitivity (90%), and cost-effectiveness, defining miscarriage using MSD cut-off criteria at  $\geq 25$  mm (no obvious yolk sac) and CRL  $\geq 7$  mm (no fetal cardiac activity), patients with recurrent pregnancy losses, two-dimensional/three-dimensional ultrasonography with sonohysterography is recommended, especially if uterine defects or anomalies are suspected to be the cause of recurrence, and new diagnostic alternatives such as antibody detection, hysteroscopy, embryoscopy and biomarkers can also be used. For several years, the first choice treatment has been surgery with vacuum aspiration, with a high success rate (97-99%), however, this surgical technique is an invasive procedure and can lead to short-term complications such as cervical injury, uterine perforation, excessive bleeding and pelvic infection, and long-term complications such as adhesion formation and risk of preterm delivery. In updated protocols, therapeutic management includes levothyroxine, progesterone, folic acid, hCG, LMWH (low molecular weight heparin), LDA (low dose aspirin), VD3 (vitamin D3), intravenous immunoglobulin (IVg), psychotherapy, genetic counselling, patients with idiopathic recurrent miscarriage are treated with anticoagulation, progesterone supplementation and/or immunomodulatory agents, and surgical procedures are less invasive, have lower risk of intrauterine adhesions, more cases of complete tissue removal.

**Keywords:** *miscarriage; recurrent; diagnosis; treatment*

*Artículo recibido 15 febrero 2023*

*Aceptado para publicación: 15 marzo 2023*

## INTRODUCCIÓN

El aborto espontáneo se denomina a la pérdida de un embarazo intrauterino que ha sido confirmado a través de una ecografía hasta la semana 20 de gestación. El aborto espontáneo recurrente se define como la pérdida espontánea en dos o más ocasiones del embarazo antes de las 20 semanas de edad gestacional, debe estar clínicamente documentados, y cuya pérdida puede ser de manera secuencial o alterna. (1)

En la actualidad, dicha patología constituye un grave problema en la salud reproductiva debido a que afecta a un considerable número de embarazos. A nivel internacional, se establece que el 10 al 15% corresponde a la incidencia de aborto espontáneo en aquellos embarazos que han sido reconocidos clínicamente por ultrasonografía o examen histopatológico, y se estima que el 1% al 2% de todas las mujeres que logran concebir un embarazo sufren pérdidas tempranas recurrentes. En Ecuador, el Ministerio de Salud Pública registró durante el periodo de un año (2014 -2015) 49.515 casos de aborto, cuyas provincias donde se registró más casos fueron Guayas, Pichincha y Manabí. Sin embargo, los datos encontrados pueden estar subestimados ya que, a diferencia de la muerte fetal, son escasos los países que exigen a los profesionales de la salud registrar el aborto espontáneo en un registro nacional. (2)(3)

Aproximadamente el 60% de los casos reportados como aborto espontáneo recurrente es de etiología conocida, siendo esta una afección multifactorial, es decir, se produce debido a diferentes factores, tales como, los trastornos endocrinológicos, factores genéticos, anatómicos, inmunológicos, mientras que, el 40 % restante de los casos son de etiología idiopática. Dentro de las etiologías conocidas se identificó que las enfermedades endocrinas ocupan el primer lugar como factor patológico causante de las pérdidas del embarazo en el primer trimestre representando el 38,9% de los casos, seguido de las anomalías uterinas con el 5,7%. Posteriormente, con el 3,6% corresponde a infecciones vaginales o del trato urinario, el 1,8 % constituye los trastornos autoinmunes (síndrome antifosfolípido) el cual se considera la causa tratable más importante. Además, se encontró que la obesidad afectaba al 0,7% de las pacientes, las variaciones genéticas y la deficiencia de vitamina D3 se estima que representa el 0,7 % y 3,5 % correspondiente a cada uno. El riesgo de sufrir un aborto espontáneo recurrente también depende del factor masculino, factores ambientales como la edad y hábitos tóxicos de la paciente, de igual manera

se debe considerar que existe mayor riesgo de pérdida del embarazo posterior a los primeros, ya que un nuevo aborto espontáneo aumenta hasta aproximadamente el 50 % de riesgo de pérdida del siguiente embarazo en aquellas mujeres sin un hijo nacido vivo previo, especialmente en países de bajos ingresos.

(4) (5)(6)

Diferentes estudios han demostrado que, para llevar a cabo al diagnóstico definitivo, es fundamental los de signos clínicos de aborto espontáneo, que incluye, el sangrado vaginal antes de las 20 semanas, con o sin dolor abdominal, no obstante, se establece que el estándar de oro utilizado es la ecografía transvaginal pues ha demostrado una gran eficacia y seguridad para la paciente. (1)

Durante varios años, el tratamiento de primera elección ha sido la cirugía con aspiración uterina al vacío, con un alto porcentaje de éxito (97-99%). Pero, esta técnica quirúrgica es un procedimiento invasivo y puede producir complicaciones a corto plazo como lesión cervical, perforación uterina, sangrado excesivo e infección pélvica, y a largo plazo la formación de adherencias y parto prematuro. Por esta razón, se ha realizado este trabajo de revisión bibliográfica, en el cual se menciona nuevas alternativas terapéuticas no invasivas, además de lograr prevenir la recurrencia del aborto espontáneo. (7)

## **METODOLOGÍA**

El presente trabajo será una revisión sistémica de la literatura existente sobre el aborto espontáneo recurrente, enfocado en las opciones actualizadas del abordaje y manejo terapéutico. Se realizó mediante un proceso de búsqueda en las revistas científicas más actuales, de las cuales se recopiló información de bases de datos como PubMed, UpToDate, The Cochrane, IntraMed, Medline, New England Journal of Medicine y revistas con evidencia científica verificada que se encuentren publicados en el período de 5 años, en los idiomas inglés y español. Se tomó en cuenta todos los artículos en los que se incluya factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la pérdida temprana de embarazo en aquellas pacientes con pérdidas sucesivas de dos o más embarazos. Se ha recopilado cerca de 43 artículos relacionados con la patología mencionada previamente, pero, se ha seleccionado aquellos artículos con mayor relevancia para el desarrollo de la actualización bibliográfica y se descartaron varios artículos cuya información se encuentra que presentaba un alto riesgo de sesgo, aquellos que no correspondían al periodo de tiempo establecido, y el texto completo no estaba disponible. También, se descartaron documentos que

contenían opiniones personales de especialistas o estudios en los que aún eran necesarias más investigaciones. Finalmente, se analizaron alrededor de 35 artículos y se ha elegido 25, de ellos 2 en español y 23 en inglés debido a su importancia en cuanto al tema descrito.

**Diseño de Estudio:** estudio teórico, retrospectivo, analítico.

### **Criterios de Inclusión**

1. Artículos que mencionen a pacientes con pérdidas sucesivas de dos o más embarazos.
2. Artículos científicos que describan varias técnicas de manejo del aborto espontáneo recurrente
3. Estudios científicos que determinen la eficacia de las nuevas alternativas terapéuticas y su pronóstico en las mujeres con pérdida recurrente del embarazo

### **Criterios de Exclusión**

1. Artículos científicos que se encuentren en periodo de investigación y con pocos pacientes
2. Artículos científicos que no tengan datos estadísticos de su estudio
3. Artículos cuya información no tengan validez científica nacional o internacional

### **Procedimiento de la Metodología**

Para esta actualización la información es obtenida a través de publicaciones de revistas médicas y científicas médicas: PubMed, UpToDate, Elsevier, The Cochrane, IntraMed, Medline, New England Journal of Medicine, INEC, en idiomas inglés y español, cuya publicación sea desde enero 2018 hasta mayo 2022. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de información son: “Recurrent miscarriage”, “Treatment”, “Therapeutic options”, y su relación entre ellas. Se obtuvo alrededor de 43 artículos, sin embargo, solo se seleccionó 25 artículos cuyo contenido es relevante y aporta significativamente en el diagnóstico y manejo terapéutico de aborto espontáneo recurrente.

## **RESULTADOS**

### **Definición**

Según El Real Colegio de Ginecología y Obstetricia del Reino Unido define al aborto espontáneo recurrente a la pérdida de 3 o más embarazos sucesivos, desde el momento de la concepción hasta las 20 -24 semanas de gestación, incluye embarazos confirmados mediante un examen bioquímico. Por otro lado, La Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva se define como el fallo de dos o más

embarazos confirmados clínicamente mediante una ecográfica o un examen histológico, descartando de esta forma aquellos embarazos diagnosticados los embarazos bioquímicos. (8)

Debido a las controversias durante varios años respecto a la definición exacta de “Aborto espontaneo recurrente”, se llevó a cabo un gran estudio multicentrico en el cual participaron más de 1.000 mujeres, y se encontró no existía diferencias significativas, ya que la probabilidad para detectar algún tipo de anomalía después de dos pérdidas era igual a la de tres, cuatro o más pérdidas. (8)

Por este motivo en el presente artículo se ha definido como la pérdida sucesiva de dos o más embarazos intrauterino no viable hasta la semana 20 de gestación, o cuyo feto pese <350 g, este debe ser confirmado mediante ecografía o histología. (1)

### **Clasificación**

- **Primario:** Se considera aquellas mujeres que todos los embarazos anteriores han fracasado.
- **Secundario:** Aquellas gestantes que ha tenido un embarazo anterior con un nacido vivo.
- **Anembrionarios:** Es un saco gestacional vacío o con restos embrionarios mínimos sin actividad cardíaca.
- **Embrionario:** Es un saco gestacional con un embrión o feto visible sin latidos cardíacas.

### **Epidemiología**

La mayor parte de los abortos espontáneos se presentan de forma temprana, el 80 % de ellos ocurre durante las primeras 12 semanas y el 20% restante desde la semana 12 hasta la 20, y alrededor del 1% al 5% de todas las mujeres han sufrido al menos un aborto recurrente. El riesgo de pérdida de la gestación incrementa un 15% después de un aborto espontáneo, pero puede aumentar del 17 al 31 % posterior a dos abortos espontáneos sucesivos y del 25 al 46 % después de tres o más pérdidas. La edad, es un factor sumamente relevante a la hora de estratificar el riesgo de pérdida para las pacientes, pues, se ha identificado que a la edad de 12 a 19 años representa un 13.3% de riesgo, a los 20-24 años el 11.1%, 25-29 años constituye el 11.9 %, a los 30-34 años un 15.0 %, a la edad de 35-39 años el 24.6 %, si tiene entre 40-44 años se estima el 51.0%, y a los 45 años o más indica el 93.4% de riesgo de pérdida, en otras palabras, la prevalencia del aborto espontaneo es mayor con el incremento de la edad materna. A la inversa ocurre con las edades gestacionales muy tempranas ya que, menor a 6 semanas de gestación el

riesgo de presentar un aborto espontaneo es del 22 al 57%, entre la semana 6 a la 10 el 15 % y de la semana 10 a la 20 es del 2 al 3%. (9)(10)

Las mujeres que han presentado dos perdidas consecutivas de embarazos representan el 2% y raramente el 0,4 al 1 % han tenido tres pérdidas consecutivas. La incidencia del 87,9% de las pacientes con pérdida fetal se debe a causas identificadas, correspondiendo el 29,3% a alteraciones genéticas, 13,8 % patologías autoinmunes, 20,7 % trombofilia y el 24,1 % a una combinación de factores autoinmunes y trombofílicos, y finalmente el 12,1% restante es de etiología inexplicable (10) (11)

## **Etiología**

### **Factores anatómicos**

Las alteraciones anatómicas del útero, ya sea adquirida o congénita, suelen ser el 19% causante de las pérdidas a repetición del embrión o feto. Las anomalías uterinas congénitas representan el 10 al 15 % de las mujeres, incluye a úteros didelfo, unicorne, bicorne, arqueado y septado. (6)

Dichas alteraciones congénitas, en particular el útero septado, se presentan con mayor incidencia (9,0%) en las mujeres con pérdida primaria recurrente del embarazo, y con menor frecuencia (4,6%) en aquellas mujeres con perdida recurrente secundaria, suelen asociarse más comúnmente con abortos espontáneos tardíos del primer. La relación que existe entre las alteraciones anatómicas congénitas y la pérdida de la gestación se debe a que, si bien se produce una implantación anormal causado por la disminución de la vascularización, sensibilidad reducida a las hormonas esteroideas, aumento de inflamación, o su vez se produce una distensión uterina deteriorada, esto trae como consecuencia el peor resultado reproductivo ya que mientras más grave sea la anomalía, peor es el pronóstico. (1)(10)

Por otra parte, las anomalías adquiridas que pueden contribuir incluyen pólipos endometriales, leiomiomas, adherencias intrauterinas, síndrome de Asherman e insuficiencia cervical.

Los leiomiomas, es la patología adquirida más prevalente, particularmente, los submucosos se asocian más a la pérdida del embarazo, ya que al sobresalir de la cavidad endometrial impiden la implantación normal del feto, esto se produce debido a su posición y la escasa receptividad endometrial de la decidua que recubre el mioma uterino.

Las adherencias intrauterinas también constituyen otra causa la pérdida del embarazo, esto se debe a que, al existir una adherencia ocupante en la cavidad endometrial no existe espacio suficiente en el

endometrio para adaptarse al crecimiento fetoplacentario. Con respecto a los pólipos endometriales no existe evidencia significativa que demuestre que la presencia de la misma provoque pérdidas, pues, la mayoría de los médicos optan por realizar la extirpación de lesiones que alteran la cavidad, y pueden llegar a perjudicar la implantación, otro causante de pérdida es la insuficiencia cervical, específicamente, en el segundo trimestre. (8)(10)

### **Factores genéticos**

Después de dos o 3 tres pérdidas sucesivas se debe llevar a cabo una evaluación genética de los productos de la concepción y de los padres. En mujeres de 40 a 45 años, se encontró que las anomalías cromosómicas en el material abortado fueron responsables del 29,3% de las pérdidas, cuyas alteraciones más frecuentes fueron la trisomía del cromosoma 8, 13,18, además de alteraciones numéricas, estructurales, y no se debe descartar la posibilidad translocaciones cromosómicas, que pueden tener orígenes parentales. (11)

### **Factores endocrinos**

Los trastornos endocrinológicos representan un porcentaje de 38,9% de las anomalías causantes del aborto espontáneo recurrente. La endocrinopatía más frecuente es el síndrome de ovario poliquístico en las mujeres en edad reproductiva, seguida de diabetes mellitus y pacientes con función de la glándula tiroidea anormal, hipotiroidismo subclínico (1,7%) y anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (4,6%). (12) (13)

### **Factores autoinmunes**

Dentro de las patologías autoinmunes, el síndrome antifosfolípido es el más frecuente, y representa un estado autoinmune defectuoso que se caracteriza por la producción de anticuerpos antifosfolípidos que incluye, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti $\beta$ 2 glicoproteína 1, que puede llegar a producir trombosis vascular, insuficiencia placentaria, hasta embarazo mórbido. La tasa de pérdida fetal en pacientes que fueron diagnosticadas con dicho síndrome es de aproximadamente 80%, la mayoría sufrieron abortos espontáneos tempranos, esto sugiere que todas las mujeres con aborto espontáneo recurrente, independientemente de la edad gestacional, deben ser examinadas para detectar la presencia de estos autoanticuerpos. (5)

## **Factores trombofilicos**

La trombofilia hereditaria tiene una prevalencia; 4,5 %, cuyos pacientes tenían alteraciones en la proteína C o S (2,1 %), antitrombina 3 (1,2 %), mutaciones del Factor V Leiden (1,2 %) e hiperhomocisteinemia (0,8%). Se debe realizar la detección de trombofilias hereditarias en aquellas pacientes que tienen antecedentes personales de tromboembolismo venoso o arterial, o antecedentes familiares de trombofilia de alto riesgo conocida o sospechada. (4) (12)

## **Diagnostico**

### **Diagnóstico clínico**

Las mujeres con aborto espontaneo, por lo general están hemodinámicamente estable, y tienen bajo riesgo de inestabilidad hemodinámica, el sangrado, es el síntoma más común, el cual se presenta en el primer trimestre del embarazo y ocurre entre 20 a 30 % de las mujeres gestantes. Adicionalmente, pueden incluir una reducción o pérdida de los síntomas del embarazo, como disminución de náuseas y vómitos, de la sensibilidad en los senos. (14)

**Sangrado:** Las mujeres con pérdida temprana del embarazo, alrededor del 12% sufren sangrado vaginal en el primer trimestre, su volumen varía considerablemente, según la edad gestacional. La semana seis y ocho de gestación se asocia con el mayor aumento del riesgo de pérdida del embarazo, especialmente si el sangrado es de cantidad moderada a abundante, o con presencia de coágulos de sangre por vagina, se acompaña de dolor abdominal moderado/intenso, tienen altas probabilidades de sufrir un aborto espontáneo posteriormente. (14)(15)

**Dolor:** Suele presentarse como dolor abdominal o dolor pélvico, es de tipo cólico y puede ser de leve a intenso, especialmente durante el paso del tejido gestacional, se asocia con sangrado vaginal como mencionamos previamente.

**Asintomática o incidental:** Estos casos se han debido a que las mujeres se realizan pruebas de embarazo y ecografías de alta sensibilidad que permiten el diagnóstico de la pérdida del embarazo antes de la aparición de los síntomas. (14)

**Hemorragia:** Se presenta como una complicación del sangrado vaginal abundante, se caracteriza por presentar signos vitales ortostáticos, taquicardia, y anemia aguda, puede requerir hospitalización, transfusión y evacuación quirúrgica.

**Infección:** Es complicación del aborto espontáneo recurrente y la incidencia aumenta a medida que la edad gestacional es mayor, por ejemplo, durante las primeras 12 semanas el riesgo de infección es del 15 %, las semanas 12 y 24 tienen un riesgo de 66 %. Clínicamente presenta dolor abdominal o pélvico, sensibilidad uterina, secreción purulenta y/o signos sistémicos de infección. (14)

### **Métodos diagnósticos complementarios**

#### **Pruebas de anomalías hormonales**

Respecto a la evaluación de anomalías hormonales: debe incluir alteraciones de las hormonas tiroideas, prolactina junto con la elevación de HgbA1c, progesterona sérica, reserva ovárica.

**Gonadotropina coriónica humana sérica (hCG):** No hay un valor específico que determine como tal el diagnóstico de aborto espontáneo, debido a la variación de los niveles de esta hormona a cualquier edad gestacional. Sin embargo, es de gran utilidad si no se dispone de exámenes de imagen, ya que los cambios relativos de hCG sumado al cuadro clínico permite tener una mejor orientación clínica. Se requiere tres valores de hCG en serie para establecer su diagnóstico, según varios autores si se presenta una caída drástica de la hCG >25 % en el transcurso de 48 horas, y ante la presencia de una hemorragia uterina es indicativo de pérdida del embarazo. (14)

La determinación de la caída en los niveles de gonadotropina coriónica humana sérica durante el primer trimestre es utilizada para indicar la pérdida del embarazo, pero para llegar al diagnóstico definitivo se debe realizar estudios de imagen como ecografías e identificación de vellosidades placentarias en el examen histológico, especialmente en pacientes cuyo embarazo es de ubicación desconocida (1)(14).

Las patologías de la glándula tiroides suelen ser una de las principales etiologías de origen endocrino que no permite el desarrollo de un embarazo viable, y se determinó que los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) están por encima de 2,5 mUI/l, especialmente en combinación con anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO) positivos están asociados a aborto espontáneo recurrente y no se recomienda la medición de la prolactina sérica dichas mujeres a menos que tengan síntomas clínicos de hiperprolactinemia. (13)

La prueba de la reserva no se realiza de manera rutinaria, sin embargo, un metanálisis reciente correlacionó la reserva ovárica baja en el 30% de mujeres con aborto espontáneo recurrente inexplicable.

La interpretación de esta prueba consiste en que la reserva ovárica es normal cuando cuenta entre 5 a 10

folículos antrales en cada ovario, por el contrario, valores por debajo de 5 por ovario se considera como una reserva ovarica baja. (13)

**Progesterona sérica:** Los niveles bajos de progesterona sérica está relacionado el aborto espontaneo, pero en la práctica clínica, la detección de los valores de progesterona rara vez se utiliza en el diagnóstico o el tratamiento debido a la alta variabilidad de los niveles de progesterona tanto en embarazos normales como anormales. En un estudio multicentrico que incluyeron a 360 gestantes con sangrado entre sexta y decima semana de gestación, la progesterona tiene un límite de <35 nmol/L como valor de referencia positivo para la pérdida del embarazo en el 68 % de embarazadas y un valor de referencia negativo del 91 %. (14)

### **Detección de anticuerpos**

El Hospital Universitario de Nottingham, en el Reino Unido, hizo investigaciones con 242 pacientes con antecedentes de aborto espontaneo recurrente, cuyo causante principal fue el síndrome antifosfolípido, dentro de los cuales fueron positivos para anticoagulante lúpico (LAC) (1,2%), para anticuerpos anticardiolipina (ACA) (4,6%) y tres para anticuerpos contra la glicoproteína beta 2 (B2GP) (1,2%). Valores positivos para los anticuerpos anticardiolipinas se considera IgG o IgM (> 40 GPL o > percentil 99) y/o anticuerpos anti Beta-2-Glicoproteina- valores IgG o IgM (> percentil 99) y/o anticoagulante lúpico al menos dos veces con 12 semanas de diferencia. (12) (16)

Tambien, se tomó en cuenta pacientes que sufrían trombofilia hereditaria, en este grupo, cinco pacientes tenían proteína C o S baja (2,1 %), tres tenían antitrombina 3 baja (1,2 %), tres tenían mutaciones del Factor V Leiden (1,2 %) y dos tenían hiperhomocisteinemia (0,8%), luego de tratamiento estas pacientes tuvieron una tasa de éxito de los nacidos vivos fue del 55,5 %.

### **Ecografía**

El ultrasonido ecográfico se puede realizar con visualización transvaginal, transabdominal, o transperineal, la selección del tipo de ecografía depende del escenario clínico de la paciente, la edad gestacional estimada del embarazo y la disponibilidad del equipo. Además, el aborto se puede diagnosticar con estudios de ultrasonido único o estudios en serie.

Generalmente, la ecografía transvaginal es utilizada para el embarazo temprano, mientras que la ecografía transabdominal se usa cuando el saco gestacional está por encima del cuello uterino, al igual

que la ecografía transperineal pero con poca frecuencia e utilidad diagnóstica. (14)

El Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Hong Kong en 2004, realizaron pautas para el examen de ecográfico durante el primer trimestre, con puntos de corte: 20 mm para el diámetro medio del saco gestacional (MSD) y 5 mm para coronilla del embrión (CRL). Sin embargo, se encontró que los puntos de corte eran potencialmente inseguros, ya que presentaba riesgo de interrupción involuntaria de un embarazo viable. Desde entonces, en el Reino Unido y los Estados Unidos, Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido realizaron una actualización, donde se define el aborto espontáneo, utilizando criterios de corte de MSD a  $\geq 25$  mm (sin un saco vitelino obvio) y CRL  $\geq 7$  mm (sin actividad cardíaca fetal). (15)

Criterios de ultrasonido único: Para el diagnóstico de la pérdida del embarazo con un solo examen ecográfico se aplica los criterios de la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido (SRU) previamente mencionados.

Criterios de ultrasonido en serie: Se llega al diagnóstico de aborto espontáneo, si una vez confirmado un embarazo intrauterino en el ultrasonido, en cualquier ecografía posterior que se realice de control no se evidencia un embarazo intrauterino o exista pérdida de la actividad cardíaca observada anteriormente. (14)

El algoritmo actualizado recomienda que se evalúe la cavidad uterina para todas las mujeres con aborto espontáneo recurrente, siendo el método diagnóstico de primera línea para la investigación de anomalías uterinas la ecografía transvaginal pélvica en 2D, sin embargo, se recomienda la ecografía pélvica 3D para establecer con precisión el diagnóstico y clasificación de las anomalías uterinas congénitas, las mediciones en 3D permite identificar con mayor exactitud el ángulo de indentación, ancho del tabique y proporción de longitud del tabique/espesor del miometrio del fondo que se correlacionan con la infertilidad y el aborto espontáneo recurrente. En el caso de aborto espontáneo recurrente presenta un ángulo de indentación  $>134^\circ$ , la infertilidad a un ancho de indentación  $<32$  mm y una relación tabique/espesor del miometrio  $>75\%$ . (17) (18)

Las mujeres con abortos espontáneos recurrentes requieren más atención, debido a que el riesgo de recurrencia es mayor y la etiología suele ser diferente a los abortos esporádicos, y por ello, en pacientes con dos o más pérdidas de embarazo se recomienda la ultrasonografía bidimensional/tridimensional con ecohisterografía, especialmente en pacientes que se sospecha que la causa de la recurrencia son defectos

o anomalías uterinas e incluso se puede complementar su estudio con la combinación de laparoscopia e histeroscopia.(6)

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología prefiere la ecografía transvaginal tridimensional para la evaluación de la cavidad uterina en aborto espontaneo recurrente dada su alta especificidad (97,6%), sensibilidad (90%) además de su rentabilidad en comparación con la histeroscopia. Por el contrario, la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva considera la histeroscopia, la sonohisterografía, y/o la histerosalpingografía como métodos diagnósticos adecuados. La Guía Green-top del Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos recomienda realizar a todas las pacientes una ecografía pélvica seguida de histeroscopia o ultrasonografía 3D, especialmente si se sospecha de una anomalía uterina. (13)

### **Histeroscopia**

El procedimiento consiste en insertar el histeroscopio a través de la vagina y dentro de la cavidad uterina para visualizar el interior, mediante medios de distensión que se introducen en la cavidad para poder observar por el histeroscopio con una fuente de luz y una cámara la cavidad uterina. La histeroscopia tiene gran utilidad en el diagnóstico de patologías como la infertilidad, sangrado uterino anormal, y aborto espontáneo recurrente. Se realizó amplios estudios que incluyeron alrededor de 300 mujeres con historial de pérdida de embarazo recurrente, a todas se le realizó una histeroscopia diagnóstica, donde se evidenció que el 44% de las mujeres tenía la cavidad uterina con hallazgos normales, el 14% tenía tabique intrauterino, el 2% tenía útero bicorne, el 15,3% tenía pólipo endometrial, el 0,7% tenía mioma submucoso, el 1,3% tenía cavidad tubular, el 2% tenía útero subseptado, el 2% tenía ventosas uterinas y el 18,7% tenía adherencias intrauterinas, por lo tanto la histeroscopia se ha considerado esencial como método diagnóstico del aborto espontaneo recurrente ya que nos permite identificar anomalías de tracto genital que impiden la viabilidad del embrión.(19)

### **Embrioscopia**

Las anomalías cromosómicas en el embrión son la causa principal de las pérdidas precoces del embarazo por ende se debe identificar dichas anomalías. La embrioscopia se realiza mediante la dilatación del cuello uterino de modo que permita el paso de un telescopio de fibra óptica, posteriormente se utiliza solución salina para mantener abierta la cavidad uterina y tener una visualización completa y directa

para poder observar con exactitud el sitio de implantación del embarazo, el saco gestacional. El telescopio utilizado tiene múltiples canales, que permiten la inserción y extracción de líquido para mantener la cavidad uterina despejada, otro canal transmite la óptica y otro proporciona la luz, tiene un canal final permite el paso de instrumentos de agarre, donde finalmente se puede extraer el tejido placentario o el feto para investigar únicamente las células y obtener un diagnóstico específico de la etiología de la pérdida del embarazo. (20)

### **Biomarcadores: RNA**

Si bien se ha mencionado que la pérdida de más de un embarazo consecutivo está íntimamente relacionada con trastornos inmunitarios. Se realizaron estudios de micropartículas derivadas de plaquetas, pequeñas vesículas que surgen de las plaquetas, las cuales desempeñan un papel fundamental en la mediación de los trastornos inmunitarios, y se determinó que la expresión anormal de ARN largos no codificantes (LncRNA) asocia comúnmente con el aborto espontáneo recurrente y síndrome antifosfolípido, lo que marca su potencial como biomarcador diagnóstico. Los LncRNA son una categoría recientemente identificada de ARN reguladores no codificantes que participan en casi todas las actividades celulares, es decir que si existe disfunción de los LncRNA produce la aparición y el desarrollo las patologías mencionadas.

La identificación y detección de LncRNA, se realizó obteniendo una biopsia líquida, reemplaza las muestras de tejido a sangre o fluidos corporales y requiere solo una pequeña cantidad de muestra biológica, su detección ultrasensible se lleva a cabo mediante el biosensor PEC basado en nanoheterounión que permite identificar la expresión anormal de ARN largos no codificantes que a la larga son causantes del aborto espontáneo recurrente. (21)

### **Microarray de ADN**

Recientemente, se ha puesto a disposición una nueva tecnología para evaluar los cromosomas, estudiar la expresión de muchos genes a la vez. Microarrays de ADN, es una herramienta que permite realizar análisis genéticos diversos basados en la miniaturización de procesos biológicos. El procedimiento consiste en colocar miles de secuencias génicas en lugares determinados sobre un portaobjetos de vidrio llamado chip, cuando la muestra que contiene ADN se pone en contacto con el chip permite monitorizar simultáneamente el nivel de expresión de miles de genes en un conjunto de células permitiendo

identificar las aberraciones cromosómicas parenterales que son responsables del aborto espontáneo recurrente, particularmente en mujeres de 40 a 45 años ya que en ellas se encontró un porcentaje significativo (29,3%) de anomalías cromosómicas en el material abortado.

Dicho procedimiento diagnóstico tiene diversas ventajas sobre el clásico método de cultivo celular, pues no es necesario cultivar las células durante varias semanas en el laboratorio, los resultados están disponibles en 7-10 días en lugar de 4-6 semanas, además tienen avanzados algoritmos de software que determina de manera automática si ha ocurrido contaminación de las células del embrión por las células uterinas de la madre. (20)

### **Pruebas de infecciones**

En una mujer evidentemente sana sin sintomatología, se debe realizar cultivos de secreciones vaginales y cervicales de rutina para descartar enfermedades de transmisión sexual como gonorrea, clamidia, sífilis, vaginosis bacteriana, VIH, y las pruebas de serología TORCH. (4)

### **Tratamiento**

El tratamiento de aborto espontáneo recurrente debe dirigirse hacia la etiología tratable subyacente, sin olvidarnos de informar a los pacientes y sus familiares sobre los riesgos, las alternativas y las tasas de éxito de cada opción de tratamiento disponible.

### **Tratamiento médico**

#### **Heparina y aspirina combinada**

Para mejorar las tasas de nacidos vivos en mujeres con abortos recurrentes y SAF se recomienda el tratamiento combinado con heparina y aspirina. El tratamiento con heparina sola tiene una menor eficacia para mejorar los resultados del embarazo en mujeres con SAF y abortos recurrentes en comparación con el tratamiento combinado de heparina y aspirina, y el tratamiento con aspirina sola no tiene efecto sobre las tasas de nacidos vivos. El uso de la terapia combinada durante el embarazo, se debe recomendar únicamente a las mujeres con SAF confirmado que mantengan un estilo de vida saludable, hayan dejado de fumar, eviten los anticonceptivos orales que contienen estrógenos, y tomen aspirina en dosis bajas después del parto. La heparina previene la pérdida del embarazo, al bloquear la activación del complemento inducida por los anticuerpos antifosfolípidos, más que a través de su efecto anticoagulante.

La aspirina en dosis bajas (75-100 mg/día) generalmente se inicia antes de la concepción, mientras que la heparina la dosis profiláctica se inicia con el embarazo y el tratamiento combinado se continúa durante todo el embarazo, logrando una tasa general de éxito de nacidos vivos fue del 69,2 %; 100% en el grupo LAC, 50% en el grupo ACA y 75% en el grupo B2GP. (12) (1)

### **Progesterona**

Los efectos inmunomoduladores de la progesterona en la interfase trofoblástica decidual se han propuesto como un mecanismo por el cual la progesterona podría prevenir el aborto espontáneo. La progesterona vaginal micronizada tiene una estructura molecular idéntica a la progesterona natural, mientras que otros progestágenos tienen una estructura molecular diferente y, por lo tanto, mecanismos de acción y características farmacológicas diferentes. (22)

Si las pacientes con alto riesgo de pérdida del embarazo optan por el tratamiento con progesterona, entonces se ha propuesto el uso de los siguientes regímenes de progesterona micronizada vaginal:

En pacientes con sangrado vaginal y antecedentes de una o más pérdidas de embarazo anteriores utilizar progesterona 400 mg dos veces al día, iniciando en el momento de la presentación con sangrado vaginal hasta las 16 semanas completas de gestación

En pacientes con antecedentes de tres o más pérdidas de embarazos anteriores, aplicar progesterona 200mg dos veces al día, empezando en el momento de la presentación con sangrado vaginal, hasta completar la semana 12 de gestación; pero si hay sangrado vaginal, luego aumentar a 400 mg dos veces al día hasta terminar las 16 semanas completas de gestación. (18)

### **Levotiroxina**

Las mujeres con hipotiroidismo y pérdidas recurrentes de embarazo que sucede antes de la concepción o durante el embarazo temprano deben ser tratadas con terapia de reemplazo de hormona tiroidea, levotiroxina a una dosis entre 150-200 µg/24h, cabe destacar que la dosis no debe de ser superior a 500 µg/24h en ningún caso. Como se mencionó anteriormente, no existe una asociación entre la pérdida recurrente del embarazo y el hipotiroidismo subclínico y, aunque existe una asociación entre la pérdida recurrente del embarazo y la autoinmunidad tiroidea, la levotiroxina no mejora los resultados del embarazo en mujeres con autoanticuerpos tiroideos. (1)

## **Tratamiento quirúrgico**

### **Aspiración uterina**

La aspiración uterina se refiere a succión para extraer el contenido uterino. Se puede utilizar en una amplia gama de edades gestacionales, se realiza con mayor frecuencia en el primer trimestre, un procedimiento que se realiza hasta las 13,6 semanas de gestación.

### **Dilatación cervical con aspiración uterina**

Procedimiento en el que primero se dilata el cuello uterino y luego usa una cureta para extraer tejido del útero. (14)

### **Cirugía histeroscópica**

La cirugía histeroscópica en mujeres con útero tabicado reduce las tasas de aborto espontáneo y aumenta la tasa de nacidos vivos. La histeroscopia elimina el tabique avascular, que puede variar en longitud con electrocauterio o con tijeras mecánicas restaurando así la anatomía normal de la cavidad uterina. No se recomiendan intervenciones quirúrgicas para otras anomalías uterinas congénitas, sin embargo, para patologías uterinas adquiridas como miomas, adherencias o pólipos se ha demostrado de que el tratamiento quirúrgico para extirpar reduce el riesgo de pérdida del embarazo. (1)(18)

### **Resección histeroscópica**

La resección histeroscópica es una técnica quirúrgica alternativa para el manejo de la pérdida temprana del embarazo ya que permite eliminación completa de los productos de la concepción mediante la confirmación visual de la evacuación completa, al mismo tiempo que puede disminuir el riesgo de formación de adherencias intrauterinas y evita la necesidad de repetir la instrumentación uterina. La resección histeroscópica también permite la extracción de tejido de áreas de difícil acceso, como los cuernos uterinos, que pueden pasarse por alto durante un procedimiento a ciegas con una cureta rígida. (23)

### **Inmunomoduladores**

La inmunoterapia ha demostrado ser efectiva en aquellas pacientes seleccionadas por un mal pronóstico, o fenómenos inmunológicos alterados.

**Inmunoglobulina intravenosa:** La administración de la IgIV es muy importante antes de la concepción ya que mostraron un beneficio significativo en la mejora de las tasas de nacidos vivos puesto que IVIG

tiene una serie de mecanismos potenciales para prevenir la pérdida del embarazo como el efecto antiinflamatorio de la IgIV que se lleva a cabo mediante la modulación de las citoquinas, al inhibir la producción de las citoquinas proinflamatorias IL-2, IL-10, TNF- $\alpha$ , e IFN- $\gamma$ . La IgIV una vez administrado es tolerada correctamente y presenta efectos secundarios leves y por lo general están relacionados con la velocidad de infusión. Las reacciones de hipersensibilidad graves ocurren raramente, pero pueden incluir fiebre, vómitos, dolor de cabeza, escalofríos, erupción cutánea, etc y mayoría de estos síntomas desaparecen cuando se reduce la velocidad de infusión.

**Filgrastim:** es un factor de crecimiento de citoquinas, su principal uso clínico es en el tratamiento de la neutropenia crónica idiopática o posquimioterapia, y para estimular y mejorar el crecimiento fetal y placentario de manera que aumenten los nacidos vivos posteriores. Se ha demostrado que cuando se usan de manera adecuada, la inmunización paterna con la IgIV y el filgrastim tienen un efecto beneficioso en pacientes con mal pronóstico. (24)

### **Corticoides**

Es importante mencionar que, el uso de hormonas esteroides en el primer trimestre no se debe utilizar ya que la organogénesis tiene lugar en este momento y, por lo tanto, existe la probabilidad de causar daño no solo de anomalías congénitas, sino también de efectos a largo plazo que incluso afecte a las siguientes generaciones de la familia. (25)

## **DISCUSIÓN**

El aborto espontáneo recurrente es un importante problema que afecta radicalmente a la salud pública tanto a nivel nacional, como internacional debido a las alteraciones en la salud reproductiva de las mujeres y afecta a la vida de las parejas ya que conlleva un tremendo impacto emocional y psicológico negativo, se asocia con depresión, ansiedad y baja autoestima. Afecta al 1% de todas las parejas que intentan concebir. Si bien existen varias causas identificadas, aún permanece sin explicación en más de la mitad de las mujeres. Los factores de riesgo incluyen la edad materna y/o paterna avanzada, el consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo, la obesidad, una historia previa de aborto espontáneo, siendo el aumento de la edad materna, así como el número de abortos espontáneos previos los factores de riesgo independientes más influyentes para tener más pérdidas de embarazo.

Los primeros meses de gestación son el período más inseguro para las mujeres que sufren pérdidas consecutivas del embarazo pues observamos que la mayoría de los abortos espontáneos del primer trimestre permanecieron sin explicación y como resultado, se han llevado a cabo investigaciones para descubrir la etiología desconocida del aborto espontáneo recurrente con el fin de desarrollar tratamientos avanzados y enfoques preventivos. La tasa de nacidos vivos fue mayor en el caso de aborto espontáneo recurrente secundario en comparación con la primaria (81,6 frente a 73,7). Sin embargo, la tasa de nacidos vivos fue casi similar en mujeres con dos abortos espontáneos consecutivos y tres abortos consecutivos (73,9 % frente a 79,7 %). Nuestra investigación es casi consistente con otros estudios que informaron trastornos endocrinos es la patología principal causante del aborto espontáneo consecutivo presentado entre 34,3 % y el 46,6 %, seguido del síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, existen investigaciones contrarias a nuestro estudio que reportaron defectos endocrinos con una incidencia baja (4,98%) , por tanto el reemplazo de la terapia con hormona tiroidea por levotiroxina ha mejorado significativamente el resultado del embarazo en mujeres embarazadas afectadas por hipotiroidismo subclínico, y el manejo del SOP con metformina o la regulación del peso corporal parece disminuir el riesgo de abortos espontáneos. Además, todas las pacientes recibieron diferentes terapias de manejo de aborto espontáneo recurrente durante el período de embarazo para llevar la gestación a término con éxito. Las terapias incluyen levotiroxina, progesterona, ácido fólico, hCG, HBPM (heparina de bajo peso molecular), LDA (dosis bajas de aspirina), VD3 (vitamina D3), inmunoglobulina intravenosa (IVg), psicoterapia, asesoramiento genético. Los regímenes terapéuticos se administraron solos o combinados según la etiología (único o múltiple). Sin embargo, las pacientes con aborto espontáneo recurrente idiopático fueron tratadas con anticoagulación, suplementos de progesterona y/o agentes inmunomoduladores y la probabilidad de un embarazo exitoso en el futuro podría ser del 50% al 70%, se ha realizado estudios donde se demostró que lograron la tasa de nacidos vivos en 66,7% de mujeres afectadas que fueron tratadas durante 5 cinco años. De manera similar, en las mujeres coreanas, la tasa general de nacidos vivos notificada fue del 86,8 %, independientemente de los regímenes terapéuticos como la inmunoglobulina intravenosa (IVg), la heparina de bajo peso molecular (HBPM) o la aspirina en dosis bajas (LDA). El manejo quirúrgico de la pérdida temprana del embarazo puede complicarse por la retención de productos de la concepción o la formación de adherencias intrauterinas, lo que puede

conducir a resultados adversos de fertilidad en el futuro pero la introducción de nuevos métodos tanto diagnósticos y terapéuticos mencionados en el presente artículo se ha asociado con menos casos de adherencias intrauterinas, más casos de eliminación completa del tejido y un tiempo más temprano para la concepción en comparación con la dilatación y el legrado. Varios investigadores sugieren un enfoque graduado, lo cual implicaría que las mujeres reciban apoyo en línea y asesoramiento preconcepcional y se evalúen los factores de riesgo después de su primer aborto espontáneo. Después de un segundo aborto espontáneo, a las mujeres se les ofrece un servicio dirigido por enfermeras y médicos que ofrece continuidad en la atención, investigaciones más apropiadas, y ecografía para tranquilidad en un embarazo posterior. Después de un tercer aborto espontáneo o posterior, a las mujeres se le ofrece un servicio dirigido a una evaluación genética en tejido de aborto espontáneo con una evaluación basada en evidencia de aborto espontáneo inexplicable con el fin de proporcionar una explicación probable o definitiva para la pérdida en el 90% de las parejas y menos del 10% de las parejas con permanecerán sin explicación de la pérdida del embarazo. Este pequeño grupo restante de pacientes serían candidatos ideales para nuevos estudios de investigación y terapias.

## **CONCLUSIONES**

El aborto espontáneo recurrente es una patología multifactorial y constituye importante una problemática significativa en el área de la salud pública ya que la mayor parte de pacientes son etiología no identificada, que genera complejidad en su manejo terapéutico, además de afectación psicológica en las parejas afectadas, y frustración en el personal médico. Por ende, la evaluación y el tratamiento de la pérdida recurrente del embarazo deben estar dirigidos a identificar factores de riesgo para descubrir la etiología desconocida, con el fin de obtener pruebas diagnósticas y tratamientos avanzados que mejore las tasas de nacidos vivos en mujeres con abortos recurrentes.

Se puede manejar de manera expectante, médica o quirúrgica. El manejo médico tiene una alta tasa de éxito, especialmente en gestaciones tempranas, con bajo riesgo de adherencias intrauterinas. Para las mujeres que eligen el manejo quirúrgico, una de las posibles complicaciones es la retención de productos de la concepción, que ocurre en el 1 % de los casos manejados quirúrgicamente. Aunque en la última década se ha producido un aumento en la demanda de métodos de reproducción asistida debido

principalmente al aplazamiento del primer embarazo. Los diferentes tipos de inmunoterapia requieren un mayor refinamiento para determinar la dosis y los regímenes más eficaces ya que de las mujeres tienen un nacido vivo dentro de los 5 años posteriores a la derivación a una clínica especializada por pérdida recurrente del embarazo.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-00228-z>
- David H, Taylor H, Patrick R. Miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;11:16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953238/>
- Zaragocin S, Cevallos M-R, Falanga G, Arrazola I, Ruales G, Vera V, et al. Mapeando la criminalización del aborto en el Ecuador. *Rev Bioética y Derecho* [Internet]. 2018;43(1886–5887):109–25. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/bioetica/n43/1886-5887-bioetica-43-00109.pdf>
- Pillarisetty. LS. Recurrent pregnancy loss. *Evidence-based Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;131–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554460/#:~:text=The definition of recurrent pregnancy,more consecutive early pregnancy losses.>
- Ali S, Majid S, Niamat Ali M, Taing S, El-Serehy HA, Al-Misned FA. Evaluation of etiology and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2020;27(10):2809–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.06.049>
- Ravneet G. Overview on current approach on recurrent miscarriage and threatened miscarriage. *Clin J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;3(2):151–7. Available from: <https://www.heighpubs.org/cjog/cjog-aid1070.php>
- Lazzarin S, Crippa I, Vaglio Tessitore I, Ornaghi S, Vergani P. Treatment of first trimester miscarriage: a prospective cohort study in a large tertiary care center in Northern Italy. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2022;35(1):110–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1712707>

- Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2019;59(1):36–44. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajo.12920>
- Fernlund A, Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Predictors of complete miscarriage after expectant management or misoprostol treatment of non-viable early pregnancy in women with vaginal bleeding. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020;302(5):1279–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7524815/>
- Togas Tulandi, MD, MHCM, FRCSC, FACOG, FCAHSHaya M Al-Fozan M. Candidates for evaluation. *UpToDate* [Internet]. 2022; 2:1–13. Available from: [https://uptodate.yabesh.ir/contents/recurrent-pregnancy-loss-evaluation?search=Recurrent pregnancy loss: Evaluation&source=search\\_result&selectedTitle=1~73&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://uptodate.yabesh.ir/contents/recurrent-pregnancy-loss-evaluation?search=Recurrent pregnancy loss: Evaluation&source=search_result&selectedTitle=1~73&usage_type=default&display_rank=1)
- Bilibio JP, Gama TB, Nascimento ICM, Meireles AJC, de Aguiar ASC, do Nascimento FC, et al. Causes of recurrent miscarriage after spontaneous pregnancy and after in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2020;83(5):1–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/aji.13226>
- Dobson SJA, Jayaprakasan KM. Aetiology of recurrent miscarriage and the role of adjuvant treatment in its management: a retrospective cohort review. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2018;38(7):967–74. Available from: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1424811>
- Papas RS, Kutteh WH. A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage: review of current guidelines. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(5):371–9.
- Sarah Prager, MD, MAS, Elizabeth Micks, MD, MPH, Vanessa K Dalton, MD M. Pregnancy loss (miscarriage) Clinical presentations, diagnosis, and initial evaluation. *UpToDate* [Internet]. 2022;1–14. Available from: <https://uptodate.yabesh.ir/contents/pregnancy-loss-miscarriage-clinical-presentations-diagnosis-and-initial-evaluation?search=Pregnancy loss>

- Yu FNY, Leung KY. Diagnosis and prediction of miscarriage: Can we do better? *Hong Kong Med J* [Internet]. 2020;26(2):90–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300072/>
- Sayago P, Crespo H, Alejandra D, Giurgiovich J, Udry S. Pérdida de oportunidades en la demora del diagnóstico y tratamiento, con estimación de eventos evitables, en el Síndrome Antifosfolípido Obstétrico Primario (SAFOP). De la teoría a la realidad. *Materiales y métodos Resultados: Conclusiones: 2022;*
- Russo C, Conway F, Siciliano T, Selntigia A, Giuseppe Martire F, Soreca G, et al. 3D transvaginal ultrasound diagnosis of uterine septa according to different classifications: are there other measurements that correlate to reproductive outcome in small indentation length? *Facts, Views Vis ObGyn* [Internet]. 2022;14(2):129–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35781109/>
- Chester MR, Tirlapur A, Jayaprakasan K. Current management of recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynaecol* [Internet]. 2022;24(4):260–71. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tog.12832><https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tog.12832>
- Mohamed A, Habib A. La histeroscopia como herramienta diagnóstica en mujeres con pérdida recurrente del embarazo , un estudio prospectivo , aleatorizado y controlado. *J Evid Based Women Heal Soc* [Internet]. 2021;v:3–4. Available from: [https://ebwhj.journals.ekb.eg/article\\_168621.html](https://ebwhj.journals.ekb.eg/article_168621.html)
- Fiv BS, Mu HKSH. Embrioscopia : Un método superior para la evaluación del aborto espontáneo Embrioscopia : Un método superior para la evaluación del aborto espontáneo Problemas con D & C para la evaluación del. *Wordl Cl Cent IVF FIV, Infertil.* 2022;1–12.
- Sun Z, Zhou Q, Yang Y, Li L, Yu M, Li H, et al. Identification and ultrasensitive photoelectrochemical detection of LncNR\_040117: a biomarker of recurrent miscarriage and antiphospholipid antibody syndrome in platelet-derived microparticles. *J Nanobiotechnology* [Internet]. 2022;20(1):1–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9429728/>
- Sc M, Harb H, Ch B, Ph D, Middleton LJ, Gallos ID, et al. Un ensayo aleatorizado de progesterona en mujeres con sangrado al principio del embarazo. :1–14.

- Young S, Miller CE. Hysteroscopic resection for management of early pregnancy loss: a case report and literature review. *F S Reports*. 2022;3(2):163–7.
- Carp H. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;60(xxxx):77–86.
- Devall AJ, Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69(xxxx):30–9.