



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

Aborto de repetición.

Silvia Copado Salido.

19/05/2016.

DEFINICIÓN.

Según la OMS se entiende por aborto la interrupción espontánea del embarazo antes de que el feto sea viable, es decir, antes de que pese 500 gramos, lo que se corresponde con un feto de 20 semanas aproximadamente.

Los abortos repetidos (AR) suponen un problema tanto para las parejas que los sufren como para el profesional que se enfrenta a ellos. Las pérdidas gestacionales repetidas pueden suponer una frustración para estas parejas al presentar unas expectativas sobre esa gestación. A su vez los profesionales que estudiaran estas pérdidas no siempre podrán dar una respuesta satisfactoria a estas parejas y no siempre se conseguirá un recién nacido vivo. Por estos motivos los AR son una entidad que merecen una revisión y una continua búsqueda de novedades y de posibles respuestas para ofrecer un adecuado consejo por parte de los profesionales de cara a futuros embarazos.

Clásicamente se ha definido el aborto de repetición como la pérdida de tres o más gestaciones consecutivas antes de la semana 20 de gestación, siendo el peso fetal $<$ de 500 g⁽¹⁾. Sin embargo hoy en día existe controversia sobre el número de abortos que justifica el inicio de un estudio detallado. Según las guías de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM)⁽²⁾, del American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG)⁽³⁾ y la SEGO⁽⁴⁾ se considera aborto recurrente (AR) cuando se producen dos o más abortos consecutivos, que deberán ser confirmados ecográfica o

histopatológicamente⁽²⁾. El aborto bioquímico quedaría, por tanto, excluido de esta definición, así como la gestación ectópica o molar. Sin embargo la European Society for Human Reproduction & Embryology (ESHRE)⁽⁵⁾ y el Royal Collage (RCOG) ⁽⁶⁾ se refieren al AR cuando se sufren 3 o más abortos consecutivos en gestaciones menores de 12 semanas o 2 consecutivos entre la semana 12 y 20 de gestación. Según la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) lo ideal es iniciar el estudio tras 2 abortos, pues la probabilidad de volver a abortar es similar tras 3 abortos (24-30% frente a 30-33%). Recomienda individualizar cuando comenzar el estudio teniendo en cuenta la edad materna, los antecedentes personales y familiares, las circunstancias de las pérdidas gestacionales y la ansiedad materna⁽¹⁾. Otra dato a favor de comenzar el estudio tras dos abortos sería que la probabilidad de sufrir un aborto tras dos abortos previos es del 25%, porcentaje mayor al esperado simplemente por azar (0,3%). Esta falta de consenso hace difícil sacar conclusiones de los trabajos publicados debido a su heterogeneidad, haciendo que no sean comparables entre ellos.

Otro tema de controversia es considerar si las pérdidas han de ser consecutivas o no, ya que el hecho de tener un recién nacido vivo antes o entre los abortos no parece mejorar el pronóstico⁽¹⁾. En un estudio retrospectivo realizado en nuestro centro que incluía a parejas con abortos de repetición se observó como las parejas con hijos previos tuvieron una tasa de gestación a término similar a las parejas sin hijos⁽⁷⁾.

INCIDENCIA.

La incidencia real del aborto es difícil de establecer debido a la pérdida gestacional temprana sin llegar tener constancia de ella. Se establece que tras diagnosticar la gestación el aborto tiene una incidencia en torno al 15-20%⁽⁷⁾. Sin embargo esta cifra se incrementa con la edad materna, llegando a ser del 40-85% en las mujeres mayores de 40 años.

La incidencia del aborto de repetición es aún más difícil de establecer debido a las diferencias conceptuales, oscilando entre el 5 y el 1% en función de que la

definición haga referencia a la presencia de dos o tres abortos respectivamente⁽⁸⁾.

Es importante conocer el riesgo de recurrencia de esta entidad para poder realizar un correcto asesoramiento a las parejas con pérdidas gestacionales. La probabilidad de aborto en una pareja parece depender de múltiples factores entre los que cabe señalar la edad de la mujer y el número previo de abortos. El riesgo de un segundo aborto es del 14-21%, y de un tercero y cuarto es del 24-29% y 31-33% respectivamente.

ETIOLOGÍA.

En torno al 50% de los AR van a quedar sin un diagnóstico etiológico. Sin embargo, en estos casos, alrededor del 70% de estas parejas conseguirán una gestación evolutiva sin necesidad de tratamiento⁽⁹⁾. Actualmente, aunque se han propuesto multitud de causas, solamente dos han podido ser relacionadas con el aborto de repetición: las causas genéticas y el síndrome antifosfolípido.

Causas demostradas.

- Causa genética. Pueden ser de origen genético o cromosómico. Las causas genéticas demostradas realmente como etiología del aborto de repetición en la actualidad son las cromosómicas. El análisis de los restos abortivos ha demostrado que las anomalías cromosómicas se encuentran en un 45-60% de los abortos del primer trimestre⁽¹⁰⁾. Estudios experimentales de biología molecular sugieren que la contribución total del factor genético a las pérdidas embrionarias está subestimada debido a que existen, en embriones euploides abortados con mutaciones o defectos de expresión o codificación de genes únicos o múltiples que no son detectadas por los análisis habituales del cariotipo. La mayoría de estas anomalías se deben a alteraciones cromosómicas (86% numéricas, 6% estructurales, 8 % mosaicos y mutaciones génicas puntuales) que van a surgir de novo durante la gametogénesis o el desarrollo embrionario en parejas con cariotipo normal⁽¹¹⁾. Las más frecuentes son las trisomías 16, 22, 21, 15,14 y 18,

así como la monosomías X (45X). Sin embargo la incidencia de estas anomalías en el cariotipo de los progenitores con AR varía entre el 3 y el 6%⁽³⁾ por lo que en el caso de los abortos de repetición la incidencia de anomalías cromosómicas es más controvertida, puesto que para que existan pérdidas repetidas por esta etiología sería necesario que alguno de los progenitores fuese portador de alguna alteración cromosómica. Existen una serie de datos en la historia clínica de la pareja que pueden hacernos sospechar la presencia de dichas anomalías cromosómicas, como la edad materna joven al segundo aborto, la presencia de tres o más abortos y la historia de dos o más abortos en un hermano o hermana o en los padres de alguno de los miembros de la pareja⁽⁷⁾.

Las alteraciones genéticas aisladas se relacionan con los abortos del segundo o tercer trimestre, y raramente, con los abortos de repetición⁽¹¹⁾.

Se ha sugerido que la presencia de al menos dos abortos euploides debe hacer pensar en un factor no genético asociado.

- Síndrome antifosfolípido. Está presente en el 10-15% de los casos de AR, frente a un 2% en las mujeres de bajo riesgo obstétrico⁽¹⁾⁽⁷⁾. Puede actuar de dos maneras: a través de un efecto trombogénico arterial y venoso, que parece ser responsable de los abortos más tardíos (a partir de la semana 8-10), o por un desequilibrio en la producción hormonal y una deficiente invasión trofoblástica producido por la unión de los anticuerpos antifosfolípido a los fosfolípidos de membrana del trofoblasto o a las células endoteliales de los vasos deciduales o trofoblásticos.

Causas no demostradas pero probables.

- Alteraciones anatómicas. Tanto las anomalías congénitas del útero como las adquiridas pueden interferir en la implantación y placentación, lo que supondría un incremento en la tasa de aborto. Entre el 7-8% de las mujeres presentan anomalías uterinas de origen congénito. En las

mujeres con historia de AR esta cifra asciende a un 10-15%. El útero septo es la malformación uterina congénita más común y la que parece tener una mayor relación con la pérdida gestacional. Esta relación se apoyaría en una mayor tasas de embarazo reportadas después de la resección del tabique en mujeres con pérdida recurrente del embarazo, así como una mayor prevalencia en las pacientes con AR⁽¹²⁾. La relación entre el AR y el resto de anomalías congénitas uterinas es incierta. Ningún trabajo randomizado ha demostrado que la corrección de una malformación uterina disminuya la tasa de aborto⁽¹⁾.

En lo referente a las anomalías adquiridas no existe actualmente una relación causal entre los pólipos endometriales. Sin embargo estudios observacionales relacionan la presencia de adherencias endometriales, miomas submucosos e intramurales que distorsionan la cavidad con la presencia de AR⁽¹²⁾.

- Trombofilias. El desequilibrio que se produce en este grupo de patologías entre los sistemas de coagulación y fibrinólisis, a favor del primero, podría producir complicaciones gestacionales. Se han asociado con el aborto habitual mutaciones genéticas que implican alteraciones de la coagulación (déficit de las proteínas C y S, la antitrombina III, la homocisteína, el factor V de Leiden, la protrombina y la metileno tetrahidrofolato reductasa). Kovalevsky y col⁽¹³⁾ en su revisión sistemática concluyeron que el factor V de Leiden y las alteraciones en el gen de la protrombina duplican el riesgo de aquellas pacientes portadoras a padecer dos o más abortos. Sin embargo su rol no está bien definido ya que no existen estudios randomizados que confirmen esta afirmación. Actualmente constituyen un importante tema de debate.

Causas no demostradas.

- Endocrinas. La diabetes mellitus y la disfunción tiroidea mal controlada, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) cuando se asocia a insulinorresistencia, la obesidad y la hiperprolactinemia se contemplan

en la literatura como posibles causas de AR. La insuficiencia de la fase lútea no parece relacionarse con esta entidad.

- Infecciosas (Grupo TORCH, Ureaplasma, Micoplasma, Chlamydia, Streptococcus, etc.). Cualquier infección severa que ocasione una bacteriemia o viremia puede causar un aborto esporádico, pero el papel de la infección en aborto recurrente es incierto ya que para que un agente sea implicado en la etiología del AR, debe ser capaz de persistir en el tracto genital. Actualmente no existen datos científicos que relacionen un agente infeccioso con un mayor riesgo de abortos de repetición⁽¹⁾.
- Autoinmunitarias. No se ha podido demostrar que la presencia de autoanticuerpos diferentes a los del síndrome antifosfolípido puedan provocar abortos de repetición.
- Factores ambientales. Se ha relacionado con la pérdida gestacional temprana la toxicidad por metales pesados, la exposición a radiación ionizante y los anestésicos inhalados, si bien no es habitual detectar estos factores en la paciente que consulta por aborto de repetición. El tabaquismo, así como el consumo de alcohol y cafeína, se han asociado también, de un modo dependiente de la dosis, a un riesgo incrementado de pérdida del embarazo.
- Celiaquía. Se ha relacionado la celiacía clínica con un mayor riesgo de aborto. Este riesgo disminuiría al eliminar el gluten de la dieta. Sin embargo la relación de la celiacía oculta con el aborto de repetición es incierta. No se han encontrado diferencias significativas en la presencia de anticuerpos antitransglutaminasa en las pacientes con AR y sin ellos, por lo que actualmente no está recomendada su búsqueda⁽¹⁴⁾.

Causas en investigación.

- Aloinmunes. El rechazo de los antígenos de origen paterno expresados por el feto por parte de la madre podrían relacionarse con los abortos de repetición. Otra hipótesis incluye la teoría de que la inmuoestimulación materna inapropiada conduce a una producción excesiva de ciertas citocinas (particularmente las citocinas tipo T colaboradoras (helper) 1, el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral), que podrían causar efectos nocivos en el embrión. Un perfil dicotómico de citocinas Th1 frente a Th2 en el trofoblasto se ha asociado con pérdida gestacional y éxito reproductor en seres humanos, respectivamente⁽⁴⁾. En una revisión Cochrane ni la inmunización de la mujer con leucocitos paternos, ni la administración de inmunoglobulinas intravenosas han demostrado efecto en el tratamiento del AR ⁽¹⁵⁾.

- Causas endometriales. Se está estudiando la presencia de alteraciones histológicas así como la expresión de sustancias como el óxido nítrico, factores de adhesión embrionaria, proteínas y receptores para estrógenos, andrógenos y progesterona.

- Factor masculino. Algunos estudios han sugerido que las alteraciones seminales del tipo de la oligospermia y teratospermia pueden predisponer al aborto, lo cierto es que si no es por las alteraciones en el cariotipo o en un eventual estudio de la meiosis en biopsia testicular, el papel del factor masculino en el aborto de repetición está por aclarar.

- Otros trastornos hematológicos. El déficit de factor XII, la alteración en la actividad fibrinolítica y la reducción del tiempo de tromboplastina parcial activada como causa de AR aún es materia de debate.

- **Psicosociales.** Se ha postulado que la falta de sueño y el estrés podrían ser una causa de aborto del primer trimestre. La elevación de las hormonas del estrés, catecolaminas y cortisol, podrían estar involucradas en la reducción de la vascularización y el aporte de oxígeno fetal.

EVALUACIÓN.

En la evaluación de las parejas que acuden a consulta tras sufrir abortos recurrentes se debe realizar un estudio completo. Como en todo proceso diagnóstico el primer paso será realizar una anamnesis detallada y dirigida, que incluya la edad, relación genética de los progenitores, antecedentes familiares y personales tanto médicos como quirúrgicos, obstétricos y ginecológicos, sociales y genéticos. Se insistirá en el tipo y trimestre en el que ocurrieron los abortos, incluyendo la edad en la gestación y el tamaño fetal en el momento de la pérdida. Es importante conocer si existen defectos congénitos en hijos previos. Debe preguntarse sobre las medicaciones actuales, así como averiguar la exposición a fármacos, drogas, tabaco, alcohol y factores laborales, estudios o tratamientos previos realizados, etc. Posteriormente se realizará la exploración clínica, tanto general como genital que incluirá peso, talla, tensión arterial y una evaluación general de signos de enfermedades metabólicas. Debe definirse el hábito corporal y la presencia de hirsutismo u otros signos de hiperandrogenismo, exploración ginecológica bimanual, citología vaginal y la ecografía ginecológica imprescindible para el estudio anatómo-morfológico uterino.

Estudio básico específico recomendado.

- Cariotipo. La mayoría de guías recomiendan la realización de un cariotipo a los dos miembros de la pareja y el estudio cromosómico del material abortivo⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾.
- Determinación de anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti-glicoproteína-B2. Dos determinaciones separadas 12 semanas.

- TSH, T4, glucemia y prolactina. Los anticuerpos antitiroideos y antiperoxidasa solo se solicitarán si hay alteraciones en la determinación de TSH.
- Estudio de imagen. La realización de una ecografía 2D o 3D en un principio es suficiente para valorar la morfología uterina y la presencia de alguna anomalía congénita o adquirida. En los casos que fuera necesario que valorará la realización de un resonancia magnética o histeroscopia.

Test no recomendados inicialmente

- Factor V de Leiden, protrombina, proteína C y S, antitrombina III. Valor incierto en pérdidas gestacionales <10 semanas, o en pacientes sin factores de riesgo para coagulopatías o sin historia familiar y/o obstétrica de trombosis (Nivel evidencia IA). No se recomienda su estudio de forma rutinaria.
- Niveles de progesterona en fase lútea o estudios inmunes. No sistemáticamente recomendados (Nivel de evidencia IB)
- Mutación de la MTHFR y homocisteinemia. No sistemáticamente recomendados (Nivel evidencia IB)
- Se ha propuesto realizar estudios genéticos de los espermatozoides así como estudiar la fragmentación del ADN espermático. Esto se justificaría por la observación de una mayor tasa de anomalías cromosómicas en los espermatozoides en parejas con AR y por la asociación entre la fragmentación elevada de este en técnicas de ICSI y las alteraciones en el desarrollo después de la implantación que conllevaría a un incremento de las pérdidas gestacionales⁽¹⁶⁾. En pacientes con seminogramas normales, la incidencia de anomalías cromosómicas en los espermatozoides es muy baja. Sin embargo en

aquellos pacientes con anomalías en el seminograma se podría plantear la realización de un estudio espermático con hibridación in situ con fluorescencia (FISH). En la actualidad tanto el FISH en espermatozoides como la fragmentación del DNA no están recomendados realizarlos de forma rutinaria (Nivel evidencia IB)

TRATAMIENTO.

Causas genéticas.

En caso de alteraciones cromosómicas fetales repetidas el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) se ha propuesto como una opción, aunque su eficacia no se ha establecido aun.

Síndrome antifosfolípido.

Las recomendaciones terapéuticas para el síndrome antifosfolípido incluyen 75-150 mg/día de ácido acetilsalicílico (AAS) asociado a heparina de bajo peso molecular en una sola dosis para la trombopprofilaxis obstétrica⁽³⁾⁽⁶⁾.

El tratamiento utilizado se justifica porque la heparina podría inhibir la unión de los anticuerpos al trofoblasto, modificar la actividad de algunas citocinas y restaurar la sincitización y la producción de hCG, promoviendo la implantación embrionaria temprana y la placentación subsiguiente, y el AAS podría evitar los trastornos de coagulación a nivel de los vasos uteroplacentarios.

Sin embargo, existen controversias en este tema, y algunos autores piensan que el tratamiento único con AAS, o incluso con placebo, es suficiente. En el estudio randomizado de Farquharson y col⁽¹⁷⁾ se recoge una alta tasa de niño sano en casa con AAS sola, sin evidenciar beneficios al asociar heparina de bajo peso molecular. Sin embargo en la última revisión Cochrane de Empson y col⁽¹⁸⁾, se concluye que la combinación de la heparina no fraccionada y la aspirina redujo la pérdida de embarazos en mujeres con historia de abortos de repetición y anticuerpos antifosfolípidos positivos en un 54%, cuando se

comparaba con AAS solo. Sin embargo, este resultado se basa sólo en dos ensayos pequeños, uno de los cuales careció de una ocultación adecuada de la asignación. Hay indicios de que la heparina de bajo peso molecular también tiene un efecto beneficioso; sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo y se mantiene la incertidumbre. En este mismo metaanálisis se compara la administración de AAS sola frente a placebo, sin obtener beneficio con la AAS sola. El uso de corticoides e inmunoglobulinas no se aconseja.

Factores anatómicos.

En la actualidad se tiende a ser conservadores y realizar una septoplastia histerocópica en los casos de útero septo, pero no realizar ninguna intervención en otras anomalías. Una revisión de la Cochrane concluye que no hay pruebas de grado A sobre la eficacia de la metroplastia histeroscópica en mujeres con AR, por lo que recomiendan no realizar este tratamiento⁽¹⁹⁾. Sin embargo la exéresis de los miomas submucosas e intramurales que deforman cavidad así como de las sinequias sí podría disminuir la tasa de abortos.

Trombofilias.

El tratamiento fundamental en el embarazo es la heparina a dosis bajas desde el inicio del mismo. Iniciaremos tratamiento en aquellas pacientes homocigóticas para el Factor V de Leiden o para la mutación G20210A de la Protrombina, o en el déficit antitrombina III, proteína C y S. Actualmente se está llevando a cabo un estudio randomizado que pretende evaluar la tasa de recién nacido vivo en mujeres con abortos de repetición y trombofilias tratadas con HBPM frente a placebo⁽²⁰⁾. Se ha descrito también el uso de AAS, aunque por el origen fundamentalmente venoso de las trombosis generadas por las trombofilias hereditarias, no parece ser necesario. Solo el síndrome antifosfolípido y la hiperhomocisteinemia pueden originar trombosis arteriales, por lo que el AAS estaría inicialmente indicado solo en estas dos patologías. Sin embargo, en los casos de hiperhomocisteinemia leve o moderada (niveles plasmáticos entre 16-100 mol/L), se considera que la administración de

vitamina B6, B12, y ácido fólico sería suficiente para suplir el defecto, tanto si su origen fuera un déficit dietético, como si se debiera a una mutación en el gen C677T de la MTHFR⁽⁷⁾.

Alteraciones espermáticas.

En caso de realizar técnicas de detección de alteraciones espermáticas como la fragmentación de DNA o FISH nos enfrentaremos a la dificultad para asesorar a la pareja sobre resultados alterados.

Ante pruebas alteradas en los test de fragmentación del ADN espermático la toma de antioxidantes podría reducir la fragmentación en un 20% mejorando la motilidad espermática⁽²¹⁾. La técnica MACS (magnetic activated cell sorting) es una técnica de selección espermática que parece mejorar la tasa de gestación pero no la de implantación ni la de aborto⁽²²⁾.

Causas endocrinas.

El hipotiroidismo y la diabetes mellitus se tratan con dosis apropiadas de hormona tiroidea e insulina, respectivamente. En la diabetes, antes de la concepción se intenta conseguir un nivel de hemoglobina A1c inferior a 6. De forma similar, en las mujeres con enfermedad tiroidea se intenta conseguir un nivel de TSH normal antes de intentar la concepción. En pacientes con anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa se comenzará tratamiento con levotiroxina en los casos con TSH mayor de 2,5 UI/ml. El tratamiento médico también mejorará el pronóstico en los casos de hiperprolactinemia.

Las pacientes con SOP en las que se constata una resistencia a la insulina se debe recomendar una dieta equilibrada y la realización de ejercicio. Estas pacientes se podrían beneficiar del tratamiento con metformina e inositol.

No hay suficientes evidencias del efecto beneficioso de la suplementación con progesterona en la insuficiencia del cuerpo lúteo. A pesar de ello y ante la escasez de efectos secundarios su empleo es prácticamente universal tanto en los defectos de fase lútea, como en los AR de causa desconocida.

Causas aloinmunitarias.

Numerosos estudios realizados no han demostrado el beneficio de la inmunoterapia en los abortos de repetición, por lo que se considera, hoy por hoy, como una posibilidad a nivel experimental y no como una terapéutica a considerar en la práctica clínica diaria, ya que no mejoran el pronóstico, presentan serios efectos adversos y un elevado coste⁽¹⁵⁾⁽²³⁾.

Factores ambientales.

Debe aconsejarse evitar los factores ambientales relacionados con el AR, así como recomendar vivamente el cese del hábito del tabaquismo y el consumo de alcohol y café. Las recomendaciones con respecto al ejercicio y a las relaciones sexuales son individuales, pues no existen estudios en mujeres con abortos de repetición. Se sabe que la gestación no se afecta de forma adversa ni por el ejercicio moderado ni por el coito en mujeres sin antecedentes de problemas gestacionales previos. Es imprescindible el apoyo psicológico adecuado tanto durante las exploraciones como en el transcurso de una gestación ulterior, lo que puede contribuir a mejorar significativamente los resultados obstétricos.

Causa desconocida.

Tras realizar un estudio detallado de la pareja, en torno al 50% de los casos no conseguiremos obtener un diagnóstico sobre la etiología del proceso. Estas parejas tienden a sentirse frustradas y desanimadas ante la falta de respuestas por lo que será importante un apoyo empático y compasivo.

Se debe hacer hincapié en la disminución de conductas de riesgo: abandono de hábito tabáquico, del consumo de alcohol y de cafeína, dieta equilibrada, ejercicio físico y evitar la exposición a tóxicos. La suplementación con ácido fólico se ha asociado a una menor tasa de aborto, por lo que se debe de recomendar su administración de forma preconcepcional.

La administración de progesterona disminuye la contractilidad uterina y el sangrado uterino. El tratamiento con progesterona puede ser potencialmente beneficioso, y no presenta efectos secundarios.

El uso de anticoagulantes se propuso como una posibilidad de tratamiento en estos casos. Sin embargo en una reciente revisión Cochrane⁽²⁴⁾ que incluyó 9 estudios se evaluó el uso de heparina y aspirina, conjuntamente y por separado, frente a placebo, en pacientes con abortos de repetición idiopáticos. Independientemente del tipo de tratamiento o combinaciones utilizadas, ninguno de ellos mostró un beneficio respecto a la tasa de recién nacido vivo. Además se documentó un aumento del sangrado en las pacientes tratadas con heparina. Por lo que actualmente el uso empírico de AAS o heparina no se justifica en las mujeres sin causa conocida de las pérdidas gestacionales.

La realización de DGP en estas pacientes, ante la posibilidad de alteraciones cromosómicas que no serían detectadas con las técnicas habituales, está siendo valorada. Muster y col⁽²⁵⁾ realizaron una revisión sistemática de la literatura, en la que no encontraron ningún estudio randomizado (hasta 2009), donde la tasa de aborto reportada era menor en el grupo de DGP (9% vs 28%). Un estudio posterior informó de una tasa de aborto mucho menor (6,9%) después del DGP que la esperada en la población de control (33,5%)(26). Rubio y cols han demostrado que el uso de DGP mejora las tasas de implantación, gestación y aborto en parejas con un número de 2 a 5 abortos, pero a partir de 5 abortos no se obtendrían estos beneficios⁽²⁷⁾. Además se debería de valorar si esta intervención sería costo-efectiva. Gayathree y col⁽²⁸⁾ realizó un análisis de costo-eficacia del DGP frente al manejo expectante en pacientes con AR sin causa aparente. Los resultados fueron una menor tasa de aborto en las pacientes con DGP pero sin embargo la tasa de recién nacido vivo fue mayor en el manejo expectante, con un coste mucho más elevado por recién nacido vivo en los casos de DGP. Una alternativa cuando no se dispone de esta técnica sería utilizar la tecnología time-lapse que permite visualizar la secuencia completa de evolución del embrión. Este algoritmo aumenta la probabilidad de seleccionar embriones cromosómicamente normales cuando el DPG no está disponible, aunque no reemplaza dicha técnica.

SEGUIMIENTO POSTCONCEPCIÓN.

En el caso de conseguir una nueva gestación, debido al impacto emocional que suponen las anteriores pérdidas, se recomienda un seguimiento más estrecho (Tender-loving-care) con controles clínicos y ecográficos precoces y frecuentes, apoyo psicológico, reposo físico relativo y profilaxis del estrés (evitar actividad física intensa, viajes, coito, etc. hasta pasadas al menos dos semanas desde la época del aborto previo más avanzado que tuvo la mujer).

BIBLIOGRAFIA.

1. Aborto de repetición. En: Matorras R, Hernández J (eds): Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid 2007. Capítulo 7. Pags 63–72.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99(1): 63.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78(2):179–90.
4. Aborto por repetición. Protocolos Asistenciales en Obstetricia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2008.
5. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21(9):2216–22.
6. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. RCOG Guideline No 17. 2011.
7. Romero Guadix B, Martínez Navarro L, González Paredes A, Fontes Jimenez J. Epidemiología del aborto de repetición. *Progresos Obstet y Ginecol* 2012;55(7):312–20.

8. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(5):839–54.
9. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:591–7.
10. van den Berg MMJ, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(12):1951–9.
11. Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS, Baumeister L, Doyle DL, Leppig K, et al. Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2005;14(3):165–81.
12. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril.* 2008;89(1):1–16.
13. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004;164(5):558-63.
14. Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Branch DW, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2013;100(2):104–8.
15. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;(10): CD000112.
16. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2012;27(10):2908–17.
17. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: A randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):408–13.
18. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD002859.

19. Kowalik CR, Goddijn M, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, de Kruif JH, et al. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD008576.
20. de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*; 2015;16:208.
21. Ménézo YJ, Hazout A, Panteix G, Robert F, Rollet J, Cohen-Bacrie P, et al. Antioxidants to reduce sperm DNA fragmentation: an unexpected adverse effect. *Reprod Biomed Online* 2007;14(4):418–21.
22. Gil M, Sar-Shalom V, Melendez Sivira Y, Carreras R, Checa MA. Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2013;1–7.
23. Christiansen O, Larsen E, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen H. Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2014;1–9.
24. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane database Syst Rev* 2014;7(7). CD004734.
25. Musters AM, Repping S, Korevaar JC, Mastenbroek S, Limpens J, Van Der Veen F, et al. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: A systematic review of the best available evidence. *Fertil Steril* 2011;95(6).
26. Hodes-Wertz B, Grifo J, Ghadir S, Kaplan B, Laskin CA, Glassner M, et al. Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos. *Fertil Steril* 2012;98(3):675–80.

27. Rublo C, Buendía P, Rodrigo L, Mercader A, Mateu E, Peinado V, et al. Prognostic factors for preimplantation genetic screening in repeated pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(5):687–93.
28. Murugappan G, Ohno MS, Lathi RB. Cost-effectiveness analysis of preimplantation genetic screening and in vitro fertilization versus expectant management in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015;103(5):1215–20.