

Infertilidad

Aborto de repetición: Recomendaciones actuales para su estudio y tratamiento

Recurrent miscarriage: Current recommendations for its study and treatment

Balasch J¹, Ricciarelli E^{2,4}, Coroleu B³

¹Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, Facultad de Medicina- Universidad de Barcelona, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

²FIVMadrid y Grupo de Interés de Salud Embrionaria de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), Madrid.

³Departamento de Obstetricia y Ginecología, Institut Universitari Dexeus, Barcelona; y Sociedad Española de Fertilidad (SEF), Madrid.

⁴Grupo de Interés de Salud Embrionaria de la SEF

Resumen

En este artículo se exponen los conceptos más ampliamente aceptados en el momento actual acerca de cual debe ser la evaluación diagnóstica y actitud terapéutica en las parejas con aborto de repetición en la práctica clínica asistencial diaria, sin entrar en disquisiciones acerca del posible valor de diferentes aspectos que están aún en fase de investigación o en discusión y que no pueden considerarse por tanto, hoy por hoy, como hechos bien establecidos. Este documento fue preparado tras la jornada de debate sobre el tema, con participación directa de los asistentes, que se desarrolló con motivo del Campus SEF sobre Abortos de Repetición que se celebró en Barcelona el 17 de octubre de 2008.

Palabras clave: Aborto de repetición. Pérdidas gestacionales precoces.

Summary

This article presents the most widely accepted current concepts on the proper diagnosis and therapeutic management in our daily clinical practice for couples suffering repeated pregnancy loss. The possible value of different points still being investigated or under discussion are not considered here since these questions are still controversial and not widely accepted. This document was prepared after the meeting and debate celebrated at the SEF Campus in Barcelona on October 17, 2008 on Recurrent Miscarriage and with the direct participation of the attendees.

Key words: Recurrent miscarriage. Early pregnancy loss.

Correspondencia: Dra. Elisabetta Ricciarelli
Grupo de Interés de Salud Embrionaria de la Sociedad Española
de Fertilidad
C/Claudio Coello 124, 7ª planta
28006-Madrid
email: socespfer@sefertilidad.com

INTRODUCCIÓN

El aborto de repetición (AR) se considera en el momento actual como una enfermedad diferente a la esterilidad y se define como la pérdida espontánea de dos o más gestaciones (1).

Aunque la incidencia real del AR no está determinada con exactitud por las diferencias conceptuales y de criterios de inclusión o exclusión empleados, se estima que el problema se presenta entre el 2% y el 5% de mujeres en edad genésica (2-6).

Existen diferentes aspectos que dificultan el establecimiento de unas recomendaciones definitivas y sólidas en el manejo del AR, tales como la falta de estandarización de definiciones y conceptos, la heterogeneidad de los estudios sobre el tema, el desconocimiento del valor real de los posibles factores etiológicos del cuadro, la dificultad en la valoración de ciertos factores ambientales y de estilo de vida (exposición a tóxicos, tabaquismo, alcohol, cafeína, obesidad, etc.), la carencia de un gold standard fiable para diferentes tests diagnósticos, el desconocimiento del pronóstico exacto en la mujer con un test anómalo y no tratada, la posibilidad de que se trate de un problema multifactorial, la dificultad para la realización de estudios randomizados sobre tratamientos específicos, y la discrepancia existente entre diferentes protocolos diagnóstico-terapéuticos.

Por todo ello, las recomendaciones sobre AR para el clínico-práctico han de establecerse en ocasiones a partir de datos procedentes no de una medicina basada en la evidencia, sino de las opiniones o consensos de expertos y de la evidencia proporcionada por estudios que si bien no son randomizados, indican claramente que los beneficios de una actuación determinada superan los posibles efectos adversos y el resultado global es así positivo.

La información proporcionada en este artículo debe considerarse, pues, como un intento de ofrecer al interesado en el tema del AR, no un protocolo estricto y definitivo, sino los conceptos más ampliamente aceptados en el momento actual acerca de cual debe ser la evaluación diagnóstica y actitud terapéutica en las parejas con AR en la práctica clínica asistencial diaria, sin entrar en disquisiciones acerca del posible valor de diferentes aspectos que están aún en fase de investigación o en discusión y que no pueden considerarse por tanto, hoy por hoy, como hechos bien establecidos.

INICIO DEL ESTUDIO POR ABORTO DE REPETICIÓN

El aborto se define, de acuerdo con la OMS, como la interrupción espontánea del embarazo antes de la

semana 21 de gestación y que acaba con la muerte y expulsión de un feto de ≤ 500 gr de peso (7).

El embarazo bioquímico no se menciona en los protocolos sobre AR y es un término que va asociado al concepto de fracaso implantatorio. Por otra parte, por "pérdida gestacional" se entiende la interrupción espontánea del embarazo antes de la semana 29, si bien se acepta que la definición de AR y de pérdida gestacional de repetición delimitan poblaciones muy similares ya que las interrupciones del embarazo repetidas y exclusivas entre las semanas 21 y 28 son raras.

Mientras que el concepto de "aborto" establecido por la OMS es aceptado universalmente, no existe consenso en la literatura acerca de lo que debe catalogarse como aborto "de repetición" y menos aún acerca de cuándo hay que iniciar el estudio diagnóstico del problema. Así, tanto el ACOG (2002) como la ASRM (2008) definen el AR como 2 o más abortos y aconsejan iniciar el estudio en base a esta definición, mientras que el RCOG (2003) y la ESHRE (2006) lo definen a partir de 3 gestaciones interrumpidas. Sin embargo, existen una serie de razones que hacen aconsejable que el estudio diagnóstico se inicie ya a partir de 2 abortos (3, 5, 8):

a) Las posibilidades de un nuevo aborto tras 2 abortos previos son de un 25%, mucho mayores que las esperadas por azar (0,3%).

b) El número de abortos previos (junto con la edad materna) constituye el factor predictivo más importante de nuevo aborto.

c) El riesgo de abortar aumenta de forma progresiva con el número de gestaciones previas malogradas.

d) El esperar a iniciar las exploraciones hasta el tercer aborto no aumenta las posibilidades de detectar una causa determinada responsable del problema.

e) Hay que tener en cuenta las connotaciones particulares de cada pareja (edad de la mujer, factores psico-emocionales, historia obstétrica, etc.) que hacen aconsejable el inicio de las exploraciones en un momento dado.

Por otra parte, desde el punto de vista conceptual se distinguen en la literatura diferentes subgrupos de AR que pueden contribuir a llevar más confusión sobre el tema (4, 5). El AR primario supone la existencia de al menos 2 ó 3 abortos (según la definición de AR aceptada) sin ninguna gestación que evolucione más allá de la semana 20. El AR es de tipo secundario cuando existe el antecedente de al menos una gestación de más de 20 semanas (con niño nacido vivo, muerte intrauterina o neonatal) seguido de 2 ó 3 ó más abortos. Un tercer grupo peor estudiado aún es el

del AR terciario en el que existen 2 ó 3 ó más abortos no consecutivos con una ó más gestaciones de más de 20 semanas (con niño nacido vivo, muerte intrauterina o neonatal). Aunque el sustrato fisiopatológico pueda ser diferente para estas distintas formas de AR y si bien la percepción del clínico es de que el pronóstico es mejor cuando existe el antecedente de un niño nacido vivo previo, los resultados de la literatura en este sentido son escasos y en parte contradictorios y por ello, en general, se acepta que la pauta de estudio a seguir es la misma para los tres subgrupos de AR.

Se exponen a continuación los aspectos diagnósticos y terapéuticos más relevantes para los diferentes grupos de factores etiológicos o potencialmente asociados al AR.

FACTORES GENÉTICOS

Su papel etiológico en el AR es indiscutible y se acepta de forma general que la determinación de los cariotipos en sangre periférica a ambos miembros de la pareja constituye un requisito indispensable en el estudio del problema (2, 3, 6). En un 3% - 5% de parejas con AR se detecta una reorganización cromosómica equilibrada en uno de los progenitores, pero en estos portadores de una anomalía cromosómica las posibilidades de tener un hijo vivo en una nueva gestación espontánea es de alrededor del 70% (9).

En el momento actual no se considera que el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) constituya una técnica bien establecida para mejorar el pronóstico reproductivo en parejas con AR (10-13). El uso de gametos de donante (espermatozoide u ovocito dependiendo de quien sea el portador de la anomalía cromosómica) es en estos casos una alternativa terapéutica.

El estudio citogenético del producto de la concepción se considera aconsejable en los casos de parejas sometidas a tratamiento específico por AR, especialmente con terapéuticas innovadoras o experimentales, pero no como método de rutina (2-6). Sin embargo, teniendo en cuenta que a medida que aumenta el número de abortos que ha tenido la pareja disminuye progresivamente la prevalencia de anomalías cromosómicas en el embrión y se incrementa en cambio la posibilidad de actuación de una causa materna recurrente no identificada, el estudio genético del material abortivo puede ser útil en algunos casos determinados, tanto para evaluar la posible recurrencia de una cromosomopatía, como para descartar de alguna manera el factor genético si en 2 ó más abortos el estudio citogenético resulta normal.

Finalmente, algunos autores, pero no otros, han descrito un incremento de la FSH basal en mujeres con AR y ello se ha interpretado como indicativo de una posible disminución de la calidad ovocitaria y aumento de las aneuploidías. Controversias aparte, las implicaciones de este hallazgo desde el punto de vista clínico-práctico para el diagnóstico del problema están por demostrar y esta posibilidad no se considera en los protocolos habituales sobre AR (2, 3, 4, 6).

FACTOR MASCULINO

Existe consenso general en la literatura reciente de que si no es por la demostración de alteraciones del cariotipo, puede decirse que el papel del factor masculino en la evaluación de la pareja con AR tiene apenas implicaciones clínicas (2-6). Sin embargo, la edad del varón (>45-50 años) se considera actualmente como un factor que puede aumentar el riesgo de aborto (14, 15). La práctica del seminograma está indicada en las parejas con AR que tienen ulteriores dificultades en conseguir una nueva gestación, mientras que las implicaciones diagnóstico-terapéuticas en la clínica práctica del estudio de la fragmentación del DNA espermático están aún por determinar (16).

FACTORES ANATÓMICOS

La prevalencia exacta y las implicaciones reproductivas de las diferentes alteraciones anatómicas uterinas en la población general no han sido establecidas de forma definitiva. Por otra parte, no existen estudios randomizados que hayan investigado el valor del tratamiento quirúrgico de las malformaciones congénitas, insuficiencia cervical, sinequias, o miomas en pacientes con AR. Es más, al menos dos estudios randomizados no han podido demostrar ningún efecto positivo sobre la mortalidad perinatal en pacientes sometidas a cerclaje tras diagnóstico ecográfico de insuficiencia cervical durante el embarazo. Con todo, existe consenso general en la necesidad de investigar los factores anatómicos en la mujer con AR. Para ello, se consideran útiles la histerosalpingografía, la histeroscopia, la sonohisterografía y la ecografía (especialmente tridimensional). En caso necesario se puede recurrir a la resonancia nuclear magnética o a la laparoscopia (2-6). Se trata, en definitiva, de poder valorar adecuadamente el contorno uterino, tanto interna, como externamente.

El útero septo/subsepto se considera como el factor anatómico y la malformación congénita que con más frecuencia se asocia a AR y se acepta de forma general que la posibilidad de tratamiento histeroscó-

pico de los factores anatómicos potencialmente responsables del problema, ha facilitado y estimulado la terapéutica en estos casos. Especialmente para el útero septo/subsepto, diferentes series retrospectivas de pacientes con AR indican que las posibilidades de tener un hijo vivo tras la resección histeroscópica del defecto uterino son de un 70%-85% (2-4).

FACTORES ENDOCRINOS

Tanto las alteraciones tiroideas, como la diabetes mellitus adecuadamente controladas, no incrementan el riesgo de aborto, y en la mujer con AR por lo demás sana y asintomática, no se considera necesario el screening rutinario de la función tiroidea o de la glicemia (2, 3) aunque dada la sencillez y bajo coste de ambas pruebas, algunos autores las incluyen aún en los protocolos de estudio (4). Ni la hipersecreción de LH en fase folicular, ni la hiperprolactinemia se aceptan en el momento actual como factores etiológicos a descartar en la paciente con AR (3, 4). La obesidad en sí misma más que los ovarios poliquísticos, la hiperandrogenemia o la resistencia a la insulina, parece ser el factor asociado a un incremento del aborto espontáneo o AR tanto en embarazos naturales como tras reproducción asistida (4, 6, 17, 18, 19). La pérdida de peso mejora el pronóstico reproductivo en las pacientes obesas y debe considerarse como una terapéutica de primera línea (6).

Mientras que está bien establecida la indispensabilidad del cuerpo lúteo y su principal producto de secreción, la progesterona, durante las 7 primeras semanas de gestación, y se acepta que el endometrio juega un papel esencial en la implantación y el diálogo embriomaterno durante el establecimiento del embarazo (20), no existe ningún método de screening rutinario con validez universal para evaluar la función luteínica o la receptividad endometrial en la práctica clínica diaria. Sin embargo, si bien la biopsia de endometrio y datado histológico carecen de valor en el estudio de la esterilidad, el estudio y tratamiento de la insuficiencia progesterona de endometrio pueden mejorar el pronóstico reproductivo en pacientes con AR, si bien serían deseables más estudios en este sentido (2, 6, 21). A favor de esto, está también la evidencia que sugiere que el tratamiento con progesterona durante el embarazo puede aumentar las posibilidades de gestación a término en mujeres con AR (22, 23).

FACTORES INFECCIOSOS

En principio cualquier enfermedad infecciosa sistémica aguda o intrauterina puede afectar al producto

de la concepción y dar lugar al aborto, pero no parece existir ningún agente infeccioso, aparte del *Treponema pallidum*, capaz de mantenerse en el tracto genital femenino pasando clínicamente desapercibido y que no pueda ser detectado, para ir afectando al producto de la concepción en embarazos sucesivos. Es por ello que la serología luética, a pesar de la baja prevalencia actual de la enfermedad, suele determinarse rutinariamente en la mujer con AR aún cuando no existen recomendaciones específicas al respecto a no ser que se trate de grupos de población de riesgo (2, 4, 6).

Ni el screening para el grupo TORCH (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes), ni para la vaginosis bacteriana resultan útiles en el estudio de la paciente con AR (2, 3, 6). El papel de las cervicitis y/o endometritis por clamidias o mycoplasmas en la etiología del AR ha sido controvertido y si bien clásicamente se había recomendado el tratamiento empírico con doxiciclina en base a estudios que postulaban su eficacia (24; 25), esta medida se cuestiona (2) o no se contempla (3, 6) en los protocolos actuales si bien algunos autores siguen aplicándola dada su sencillez y bajo coste frente a la dificultad diagnóstica de los cultivos endometriales.

TROMBOFILIAS

Los estados protrombóticos pueden ser congénitos o adquiridos. La forma más frecuente de trombofilia adquirida es el síndrome antifosfolipídico (SAF) en pacientes que presentan el anticoagulante lúpico (AL) y/o los anticuerpos anticardiolipina (aCL) circulantes. El número de trombofilias hereditarias que se van describiendo como potencialmente relacionadas con complicaciones del embarazo ha ido en aumento en estos últimos años e incluyen las mutaciones del factor V Leiden, la mutación G20210A del gen de la protrombina, y la variante termolábil de la metileno-tetrahidrofolato-reductasa (la causa más frecuente de hiperhomocistinemia). Trombofilias menos frecuentes se refieren a la antitrombina, proteína C y proteína S.

La relación más clara entre trombofilia y complicaciones en el embarazo se establece en mujeres que presentan anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) en su suero y existe consenso general de que la determinación del AL y de los aCL constituye un requisito indispensable en el estudio diagnóstico de la paciente con AR (2, 3, 4, 6, 26). De acuerdo con un consenso internacional también reciente (27), la determinación de los anticuerpos anti-glicoproteína- β^2 debería constituir también parte de la investigación de los AAF y representar un criterio de laboratorio adicional para

definir y diagnosticar el SAF al igual que el AL o los aCL. Dada la falta de uniformidad en diferentes aspectos de las técnicas de laboratorio para la determinación de los AAF, es recomendable establecer unas normalidades para cada centro, teniendo en cuenta las directrices generales propuestas por los expertos (27).

Existe un interés creciente en la literatura actual acerca del posible papel de las trombofilias hereditarias en la patología del embarazo. Sin embargo, los resultados son discrepantes debido posiblemente a la heterogeneidad entre los estudios en cuanto a su diseño, tamaño de la muestra, criterios de inclusión, tipo de población estudiado, definición de objetivos, y tipo de trombofilias analizadas. Por otra parte, los resultados para algunas trombofilias indican que la asociación puede existir para patología del embarazo avanzado pero no del primer trimestre, o viceversa. Lo cierto, es que existen escasos datos prospectivos y referidos al AR de I trimestre. Por ello no existe aún evidencia suficiente para recomendar el estudio rutinario de trombofilias congénitas en las pacientes con AR, si bien las mutaciones especialmente del factor V Leiden o del gen G20210A de la protrombina se han descrito asociadas al AR en algunos subgrupos de población (2, 3, 6, 26). Sin embargo, el ser portadora de una mutación trombofílica no excluye la posibilidad de una gestación normal a término y carecemos de una prueba que permita discriminar qué mujeres con AR y portadoras de una mutación están destinadas a abortar o a tener un embarazo sin problemas (3).

El tratamiento con la asociación aspirina y heparina es la terapéutica utilizada más ampliamente en las pacientes con AR debido a los AAF, si bien algunos grupos obtienen buenos resultados con la aspirina sola en pacientes tratadas por primera vez y que carecen de antecedentes de trombosis arterial o venosa y en las que el tratamiento con aspirina se inicia desde al menos un mes antes de instaurarse una nueva gestación (28, 26).

Mientras que la necesidad del tratamiento del SAF en la paciente con AR se acepta de forma general (2, 3, 6, 26), existe también consenso de que no hay evidencia suficiente en el momento actual para recomendar la tromboprolifaxis con heparina en las pacientes con trombofilias hereditarias y AR pero por lo demás asintomáticas (2, 3, 6, 26).

FAC TORES INMUNOLÓGICOS

Mientras que los aspectos autoinmunes del AR en forma del SAF obstétrico han constituido un importante avance en el estudio y tratamiento del problema

a lo largo de las dos últimas décadas, poco se ha adelantado desde el punto de vista clínico-práctico en relación a los aspectos aloinmunes del AR.

Desde el punto de vista inmunobiológico, la gestación supone el mantenimiento durante nueve meses de una situación difícilmente explicable ya que: 1) el huevo o cigoto presenta una dotación genética que procede al 50% de cada progenitor; 2) lo anterior significa la existencia de una disparidad entre madre y feto en cuanto a los antígenos de histocompatibilidad (HLA) responsables del rechazo del injerto y por tanto el feto es como un verdadero aloinjerto en el útero materno; 3) durante el embarazo no existe, ni depresión del sistema inmune materno, ni tolerancia inmunológica frente a los antígenos fetales, las dos únicas posibilidades de paliar la respuesta del huésped frente al injerto.

Desconocemos cual es el mecanismo exacto que impide el rechazo del aloinjerto fetal por el organismo materno, pero en el momento actual se acepta que en el embarazo normal la implantación del blastocisto debe desencadenar una respuesta inmunológica en el organismo materno que, especialmente a nivel del entorno uterino, viene dominada por la existencia de elementos protectores y/o favorecedores (implicando factores de crecimiento, citoquinas, variaciones en el equilibrio de subpoblaciones linfocitarias tales como las "T helper" tipos 1 y 2, etc.) del crecimiento y desarrollo del feto. El fracaso en el desarrollo de esta respuesta inmune protectora materna podría conducir al aborto, e incluso al aborto de repetición. Sin embargo, si bien hay que aceptar que es necesario el desarrollo de un correcto equilibrio inmunológico entre la madre y el concepto al inicio del embarazo, desconocemos la manera exacta de definir y por tanto de identificar/diagnosticar y/o tratar a las mujeres con patología de la gestación debido a esto.

Es lógico por ello que, de acuerdo con una reciente revisión Cochrane, ni la inmunización de la mujer con leucocitos paternos, ni la administración de inmunoglobulinas intravenosas hayan podido demostrar efecto beneficioso alguno en el tratamiento del AR de causa desconocida y de origen supuestamente inmunológico (29). Es importante, además, tener en cuenta que los efectos secundarios del tratamiento pueden ser considerables, pudiendo incluso empeorar los resultados de la gestación (2, 3, 6). De acuerdo con ello, la inmunoterapia del AR se considera hoy por hoy tan sólo como una posibilidad a nivel experimental, pero no como una terapéutica a considerar en la práctica clínica diaria (2, 3, 6).

AGRADECIMIENTOS

Este documento fue preparado tras la jornada de debate sobre el tema, con participación directa de los

asistentes, que se desarrolló con motivo del Campus SEF sobre Abortos de Repetición que se celebró en Barcelona el 17 de octubre de 2008 organizado por los autores del artículo y en el que participaron como ponentes o moderadores J. Balasch, E. Bosch, I. Bruna, R. Buxaderas, B. Coroleu, A. Estellés, E. Ricciarelli, M. Ruiz, F. Vidal y P. Viscasillas.

REFERENCIAS

1. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.** Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2008; 89: 1063.
2. **ACOG Practice Bulletin.** Management of recurrent early pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet.* 2002; 78: 179-190.
3. **RCOG.** The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. London: RCOG, 2003 Guideline No. 17.
4. **Christiansen OB, Nyboe Andersen AM, Bosch E et al.:** Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2005; 83: 821-839.
5. **Daya S.:** Evidence-based management of recurrent miscarriage: optimal diagnostic protocol. In *Advances in Fertility and Reproductive Medicine.* Daya S, Harrison RF, Kempers RD (eds.). Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2004; pp. 318-327.
6. **Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB et al.:** (on behalf of ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy): Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2216-2222.
7. **WHO Recommended definitions:** terminology and format for statistical tables related to perinatal period. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977; 56: 247-253.
8. **Stephenson M, Kutteh W.:** Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50: 132-145.
9. **Stephenson MD, Sierra S.:** Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod.* 2006; 21: 1076-1082.
10. **Braude P, Flinter F.:** Use and misuse of preimplantation genetic testing. *BMJ.* 2007; 335: 752-754.
11. **Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology;** Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril.* 2007; 88: 1497-1504.
12. **Gleicher N, Weghofer A, Barad D.:** Preimplantation genetic screening: "established" and ready for prime time? *Fertil Steril.* 2008; 89: 780-788.
13. **Yakin K, Urman B.:** What next for preimplantation genetic screening? A clinician's perspective. *Hum Reprod.* 2008; 23: 1686-1690.
14. **Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa et al.:** Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17: 392-397.
15. **Fraternali JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr.:** Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2008; 90: 97-103.
16. **Puscheck EE, Jeyendran RS.:** The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19: 222-228.
17. **Wang JX, Davies MJ, Norman RJ.:** Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod.* 2001; 16: 2606-2609.
18. **Wang JX, Davies MJ, Norman RJ.:** Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res.* 2002; 10: 551-554.
19. **Bellver J, Pellicer A.:** Impact of obesity on spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190: 293-294.
20. **Simon C, Domínguez F.:** Embryonic-endometrial interactions at implantation in humans. *Gynecol Obstet Invest.* 2004; 57: 28-30.
21. **Balasch J, Vanrell JA.:** Corpus luteum insufficiency and fertility: a matter of controversy. *Hum Reprod.* 1987; 2: 557-567.
22. **Haas DM, Ramsey PS.:** Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2008, Issue 2. Art. No.: CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub2.
23. **Szeker-Bartho J, Balasch J.:** Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 27-35.
24. **Quinn PA, Shewchuk AB, Shuber J et al.:** Efficacy of antibiotic therapy in preventing spontaneous pregnancy loss among couples colonized with genital mycoplasmas. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 15: 239-244.
25. **Toth A, Lesser ML, Brooks-Toth CW, Feiner C.:** Outcome of subsequent pregnancies following antibiotic therapy after primary or multiple spontaneous abortions. *Surg Gynecol Obstet.* 1986; 163: 243-250.
26. **Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J.:** American College of Chest Physicians [ACCP]: Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008; (8th Edition). *Chest* 133(6 Suppl): 844S-886S.
27. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al.:** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
28. **Balasch J.:** Antiphospholipid antibodies: a major advance in the management of recurrent abortion. *Autoimmunity Reviews,* 2004; 3: 228-233.
29. **Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR.:** Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 19;(2): CD000112.