



Facultad de
Filosofía y Letras
Universidad Zaragoza



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Traducción de la guía de práctica clínica

Investigación y tratamiento de parejas con pérdida gestacional recurrente durante el primer y segundo trimestre del embarazo

Alumno: Susana Pastor Oliver
Directora 1: Marta Labad Delpón
Directora 2: Silvia Murillo Ornat

Septiembre 2012



ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. Introducción	1
Estructura de las guías de práctica clínica.....	1
II. Justificación	3
Elección del campo traductológico.....	3
Elección del texto objeto de traducción	3
Elección de la parte del texto para la realización del Trabajo Fin de Máster	4
III. Texto origen	7
IV. Texto meta	19
V. Comentarios sobre la traducción.....	33
Uso de estrategias de traducción	33
Problemas de traducción.....	35
a) El gerundio médico.....	35
b) La voz pasiva.....	38
c) Uso de sustantivos por adjetivos.....	40
d) El present perfect	41
e) Ortotipografía de la traducción.....	42
VI. Agradecimientos	47
VII. Glosarios	49
Vocabulario.....	49
Siglas.....	53
VIII. Bibliografía	47
Diccionarios.....	47
Bibliografía general.....	48
Bibliografía ortotipografía	53
IX. Anexos	I
Texto origen y texto meta completos.....	I

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: estrategias de traducción	33
Tabla 2: tratamiento de los gerundios	36
Tabla 3: tratamiento de la pasiva	40
Tabla 4: tratamiento del <i>present perfect</i>.....	42
Tabla 5: glosario.....	49
Tabla 6: siglas	53

I. Introducción

Estructura de las guías de práctica clínica

Las Guías de práctica clínica (GPC) son un género incluido en la literatura científico médica, destinado a ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica¹, son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática cuya estructura en español y en inglés cuenta con la certificación HONcode de la Fundación Salud en Red (Health On the Net Foundation) y la estructura de estos artículos es la misma en ambos idiomas (*Practice Guidelines by the Spanish National Health System in compliance with the HONcode*²). Esta estructura se compone de los siguientes apartados³:

1. Introducción
2. Alcance y objetivos
3. Composición y funcionamiento del grupo elaborador
4. Formulación de las preguntas clínicas
5. Búsqueda y selección de la evidencia científica
6. Evaluación y síntesis de la evidencia científica
7. Formulación de las recomendaciones
8. Claves para facilitar la implementación
9. Implicación de los pacientes/cuidadores en la elaboración de la GPC
10. Revisión externa
11. Edición de la GPC
12. Anexos

La redacción científica tiene como principal propósito: informar del resultado de una investigación. Por lo tanto este tipo de escritura debe abarcar

1Biblioteca de guías de Práctica clínica del sistema nacional de salud. Guías de práctica clínica, [en línea]. <http://www.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica> [Consulta: 2012, 4 de febrero].

2Health On the Net Foundation. Guía Salud. Practice Guidelines by the Spanish National Health System is in compliance with the HONcode [en línea]. <https://www.hon.ch/HONcode/Conduct.html?HONConduct399363> [Consulta: 2012, 12 de enero].

3 Biblioteca de guías de Práctica clínica del sistema nacional de salud. [en línea]Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index> [Consulta: 2012, 4 de febrero].

las particularidades extra e intralingüísticas y cumplir con los siguientes requisitos⁴ extra e intralingüísticos:

- en cuanto a las características extralingüísticas de este tipo de textos hay que tener en cuenta que son textos altamente especializados, cuyo motivo es la ayuda a profesionales. Por lo tanto se originan por parte de un especialista cuyo lector meta es otro especialista. Además, si tenemos en cuenta la rapidísima evolución de la ciencia médico-sanitaria, hay que considerar que estas guías tienen un plazo de validez y de revisión con una duración temporal determinada.
- en cuanto a las características intralingüísticas, para un mejor y más adecuado entendimiento del texto, el léxico muy especializado debe ser claro y monosémico, la expresión ha de ser objetiva y universal y la estructura gramatical de las frases ha de ser sencilla y comprensible. Es aquí donde se encuentran las mayores diferencias entre el inglés y el español, como por ejemplo en el uso de la voz pasiva, dado que es más profuso en inglés que en español. Asimismo, y teniendo en cuenta que, por diversas circunstancias, tanto sociales como económicas y culturales, el inglés se ha convertido indiscutiblemente en la lengua vehicular científica, este hecho indiscutible ha facilitado y favorecido la aparición de extranjerismos necesarios⁵.

Precisamente por esto, la traducción de este tipo de literatura presenta problemas que han de solucionarse para conseguir llevar el texto origen al texto meta con excelencia a través de la consulta bibliográfica fiable, de la lectura de textos paralelos o similares, si se trata de temas totalmente novedosos, de la consulta a diccionarios especializados y, si es necesaria, mediante la consulta a expertos en el área científica que se está traduciendo.

4 Health On the Net Foundation: <https://www.hon.ch/HONcode/Conduct.html?HONConduct399363>

5 *Diccionario panhispánico de dudas*. Tratamiento de neologismos y extranjerismos en el DPD [en línea]. [http://www.rae.es/rae/gestores/gespub000009.nsf/\(voAnexos\)/archC4B2B43F4803FF78C125715D003899B8/\\$FILE/PRESLUISEBARCIA.HTM](http://www.rae.es/rae/gestores/gespub000009.nsf/(voAnexos)/archC4B2B43F4803FF78C125715D003899B8/$FILE/PRESLUISEBARCIA.HTM).

II. Justificación

Elección del campo traductológico

La selección del texto que presento como Trabajo Fin de Máster para la obtención de título de Máster en Traducción de Textos Especializados de la Universidad de Zaragoza responde a diferentes motivaciones: la primera es personal y la segunda se debe a cuestiones de índole práctica.

En cuanto al primer motivo, elegí realizar este trabajo en el campo de la traducción científico-médica no como fruto de una selección casual sino que, y debido a mi particular coyuntura socio-familiar, el campo médico no me es ajeno y siempre me he sentido atraída por esta disciplina. Tengo confianza en que mi especialización en la traducción científico-médica me permita estrechar lazos con este campo de la ciencia, no como profesional de la medicina o investigadora frustrada, sino como herramienta imprescindible para aquellos especialistas que lo necesiten. El campo de la traducción científico-técnica me ofrece pues la oportunidad de acercarme a esta disciplina académica desde otro punto de vista, desde la perspectiva del traductor.

Elección del texto objeto de traducción

El artículo científico-médico que aquí presento fue seleccionado, entre otros, siguiendo el consejo y las indicaciones de mi directora, Marta Labad Delpón, traductora profesional especializada en el campo científico-médico y por mí misma, tras analizar varios proyectos que parecían igualmente atractivos, no solo por el tipo de literatura que había que traducir, sino porque el artículo es de evidente actualidad («El proceso de revisión de la guía de práctica clínica se realizará en el 2014, a menos que existan evidencias que requieran que se inicie una revisión con anterioridad»⁶).

⁶ «Investigación y tratamiento de parejas con pérdida gestacional recurrente durante el primer y segundo trimestre del embarazo» p.28

En cuanto a la practicidad, de varios artículos que tuve para elegir, tanto de investigación como de información al paciente, fue esta guía de práctica clínica la que me pareció más conveniente, ya que, y debido a la extensa longitud de todos ellos, este era el que iba a ofrecer una mayor coherencia en el momento de limitar su presentación a la extensión que exige la memoria de este trabajo, si bien adjunto la traducción completa del artículo como anexo al final del trabajo.

Finalmente, decidimos realizar el trabajo de traducción sobre este artículo puesto que se trataba de un encargo real de la Dra. Barco Marcellán para su utilización en la clínica ginecológica Centro Ginecológico Bolonia de Zaragoza, en colaboración con el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCGO). La Dra. Barco Marcellán mostró interés en que se realizara la traducción de esta guía de práctica clínica, pues si bien los miembros cualificados del equipo no tienen dificultades en la comprensión de este tipo de textos científico técnicos en inglés, el personal auxiliar corre el riesgo de perder ciertas sutilezas y detalles, que, según la Dra. Barco, son de importancia a la hora de llevar a cabo su tarea como técnicos especializados en las técnicas de clínica reproductiva. Ya que la traducción de esta guía de práctica clínica fue un encargo real, con fecha de entrega al cliente determinada, algunas citas bibliográficas están datadas hace aproximadamente 8 meses.

Elección de la parte del texto para la realización del Trabajo Fin de Máster

Quisiera aprovechar esta oportunidad para señalar que el artículo objeto de traducción no se presenta en su globalidad debido a las exigencias del plan docente del Máster en Traducción de Textos Especializados⁷ que regula este trabajo. A pesar de que la longitud del texto completo excede esta indicación, decidimos continuar con este proyecto por su actualidad, tanto en el campo de la ciencia médica como en el del mercado de la traducción científico-médica.

⁷ UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA. Facultad de filosofía y letras. Máster en traducción de textos especializados. [en línea]: <http://titulaciones.unizar.es/asignaturas/66812/evaluacion11.html>.

Por lo tanto presento aquí, por indicación de mi directora y por mi propia elección, la parte del artículo médico científico técnico de investigación que nos ha parecido más interesante. Atendiendo a criterios de estética de la traducción (por su especial belleza e interés traductológico) decidimos defender la primera parte de esta Guía de práctica clínica, desde el inicio hasta el punto 5, ya que la lectura tiene más coherencia y cohesión textuales, lo cual facilitará la contextualización del trabajo.

III. Texto origen

En este apartado adjunto la parte del texto original que presento en esta memoria.

Sin embargo este documento no continúa con la paginación correlativa del cuerpo de esta memoria, ya que, como el texto original tiene su propio pie de página, añadir otro no solo no facilita el acceso a los diferentes apartados de este trabajo, sino que complica y hace antiestética la paginación.



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists

Bringing to life the best in women's health care

Green-top Guideline No. 17

April 2011

The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage



NHS Evidence

accredited provider

NHS Evidence - provided by NICE
www.evidence.nhs.uk

The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage

This is the third edition of this guideline, which was first published in 1998 and then in 2003 under the title *The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage*.

1. Purpose and scope

The purpose of this guideline is to provide guidance on the investigation and treatment of couples with three or more first-trimester miscarriages, or one or more second-trimester miscarriages.

2. Background and introduction

Miscarriage is defined as the spontaneous loss of pregnancy before the fetus reaches viability. The term therefore includes all pregnancy losses from the time of conception until 24 weeks of gestation. It should be noted that advances in neonatal care have resulted in a small number of babies surviving birth before 24 weeks of gestation.

Recurrent miscarriage, defined as the loss of three or more consecutive pregnancies, affects 1% of couples trying to conceive.¹ It has been estimated that 1–2% of second-trimester pregnancies miscarry before 24 weeks of gestation.²

3. Identification and assessment of evidence

The Cochrane Library and Cochrane Register of Controlled Trials were searched for relevant randomised controlled trials, systematic reviews and meta-analyses. A search of Medline from 1966 to 2010 was also carried out. The date of the last search was November 2010. In addition, relevant conference proceedings and abstracts were searched.

The databases were searched using the relevant MeSH terms including all sub-headings. This was combined with a keyword search using 'human', 'female', 'pregnancy', 'abortion', 'miscarriage', 'habitual', 'recurrent', 'randomised controlled trials' and 'meta-analysis'.

The definitions of the types of evidence used in this guideline originate from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading scheme. Where possible, recommendations are based on, and explicitly linked to, the evidence that supports them. Areas lacking evidence are highlighted and annotated as 'good practice points'.

4. Risk factors for recurrent miscarriage

What are the causes of recurrent first trimester miscarriage and second trimester miscarriage?

4.1 Epidemiological factors

Maternal age and number of previous miscarriages are two independent risk factors for a further miscarriage.^{3,4} Advancing maternal age is associated with a decline in both the number and quality of the remaining oocytes. A large prospective register linkage study³ reported the age-related risk of miscarriage in recognised pregnancies to be: 12–19 years, 13%; 20–24 years, 11%; 25–29 years, 12%; 30–34 years, 15%; 35–39 years, 25%; 40–44 years, 51%; and ≥45 years, 93%. Advanced paternal age has also been identified as a risk factor for miscarriage. The risk of miscarriage is highest among couples where the woman is ≥35 years of age and the man ≥40 years of age.⁵

Previous reproductive history is an independent predictor of future pregnancy outcome. The risk of a further miscarriage increases after each successive pregnancy loss, reaching approximately 40% after three consecutive pregnancy losses, and the prognosis worsens with increasing maternal age.^{3,4} A previous live birth does not preclude a woman developing recurrent miscarriage.⁶

The evidence on the effect of environmental risk factors is based mainly on data studying women with sporadic rather than recurrent miscarriage. The results are conflicting and biased by difficulties in controlling for confounding factors and the inaccuracy of data on exposure and the measurement of toxin dose. Maternal cigarette smoking and caffeine consumption have been associated with an increased risk of spontaneous miscarriage in a dose-dependent manner. However, current evidence is insufficient to confirm this association.⁷⁻⁹ Heavy alcohol consumption is toxic to the embryo and the fetus. Even moderate consumption of five or more units per week may increase the risk of sporadic miscarriage.¹⁰ Working with or using video display terminals does not increase the risk of miscarriage.¹¹ The evidence on the effect of anaesthetic gases for theatre workers is conflicting.^{12,13}

Recent retrospective studies have reported that obesity increases the risk of both sporadic and recurrent miscarriage.¹⁴⁻¹⁶

4.2 *Antiphospholipid syndrome*

Antiphospholipid syndrome is the most important treatable cause of recurrent miscarriage. Antiphospholipid syndrome refers to the association between antiphospholipid antibodies – lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and anti-B₂ glycoprotein-I antibodies – and adverse pregnancy outcome or vascular thrombosis.^{17,18}

Adverse pregnancy outcomes include:

- three or more consecutive miscarriages before 10 weeks of gestation
- one or more morphologically normal fetal losses after the 10th week of gestation
- one or more preterm births before the 34th week of gestation owing to placental disease.

The mechanisms by which antiphospholipid antibodies cause pregnancy morbidity include inhibition of trophoblastic function and differentiation,¹⁹⁻²³ activation of complement pathways at the maternal-fetal interface resulting in a local inflammatory response²⁴ and, in later pregnancy, thrombosis of the uteroplacental vasculature.²⁵⁻²⁷ In vitro studies have shown that the effect of antiphospholipid antibodies on trophoblast function^{28,29} and complement activation³⁰ is reversed by heparin.

Antiphospholipid antibodies are present in 15% of women with recurrent miscarriage.³¹ By comparison, the prevalence of antiphospholipid antibodies in women with a low-risk obstetric history is less than 2%.^{32,33} In women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies, the live birth rate in pregnancies with no pharmacological intervention has been reported to be as low as 10%.³⁴

4.3 *Genetic factors*

4.3.1 **Parental chromosomal rearrangements**

In approximately 2-5% of couples with recurrent miscarriage, one of the partners carries a balanced structural chromosomal anomaly: most commonly a balanced reciprocal or Robertsonian translocation.³⁵⁻³⁸

Although carriers of a balanced translocation are usually phenotypically normal, their pregnancies are at increased risk of miscarriage and may result in a live birth with multiple congenital malformation and/or mental disability secondary to an unbalanced chromosomal arrangement. The risk of miscarriage is influenced by the size and the genetic content of the rearranged chromosomal segments.

4.3.2 Embryonic chromosomal abnormalities

In couples with recurrent miscarriage, chromosomal abnormalities of the embryo account for 30–57% of further miscarriages.^{39,40} The risk of miscarriage resulting from chromosomal abnormalities of the embryo increases with advancing maternal age. However, it is important to note that as the number of miscarriages increases, the risk of euploid pregnancy loss increases.^{40,41}

4.4 Anatomical factors

4.4.1 Congenital uterine malformations

The exact contribution that congenital uterine anomalies make to recurrent miscarriage remains unclear since the prevalence and reproductive implications of uterine anomalies in the general population are unknown. The reported prevalence of uterine anomalies in recurrent miscarriage populations ranges between 1.8% and 37.6%.^{42,43} This variability reflects the differences in the criteria and techniques used for diagnosis and the fact that available studies have included women with two, three or more miscarriages in both the first and second trimester of pregnancy. The prevalence of uterine malformations appears to be higher in women with second-trimester miscarriages compared with women who suffer first-trimester miscarriages, but this may be related to the cervical weakness that is frequently associated with uterine malformation.⁴⁴ It has been reported that women with arcuate uteri tend to miscarry more in the second trimester while women with septate uteri are more likely to miscarry in the first trimester.⁴⁵

A retrospective review of reproductive performance in women with untreated uterine anomalies has suggested that these women experience high rates of miscarriage and preterm delivery, with a term delivery rate of only 50%.⁴² However, retrospective studies are biased by patient selection and, until well controlled prospective data become available, the role of uterine anomalies in recurrent miscarriage will remain debatable.

4.4.2 Cervical weakness

Cervical weakness is a recognised cause of second-trimester miscarriage, but the true incidence is unknown, since the diagnosis is essentially a clinical one. There is currently no satisfactory objective test that can identify women with cervical weakness in the non-pregnant state. The diagnosis is usually based on a history of second-trimester miscarriage preceded by spontaneous rupture of membranes or painless cervical dilatation.

4.5 Endocrine factors

Systemic maternal endocrine disorders such as diabetes mellitus and thyroid disease have been associated with miscarriage. Women with diabetes who have high haemoglobin A1c levels in the first trimester are at risk of miscarriage and fetal malformation.⁴⁶ However, well-controlled diabetes mellitus is not a risk factor for recurrent miscarriage, nor is treated thyroid dysfunction.^{47,48} The prevalence of diabetes mellitus and thyroid dysfunction in women who suffer recurrent miscarriage is similar to that reported in the general population.^{49,50}

Anti-thyroid antibodies have been linked to recurrent miscarriage. However, one case-control study⁵¹ from 1998 has reported that women with recurrent miscarriages are no more likely than women without recurrent miscarriage to have circulating thyroid antibodies. A single prospective study⁵² has shown that the presence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent miscarriage does not affect future pregnancy outcome.

Evidence
level 3

Polycystic ovary syndrome (PCOS) has been linked to an increased risk of miscarriage but the exact mechanism remains unclear. Polycystic ovarian morphology, elevated serum luteinising hormone levels or elevated serum testosterone levels, although markers of PCOS, do not predict an increased risk of future

pregnancy loss among ovulatory women with a history of recurrent miscarriage who conceive spontaneously.⁵³ The increased risk of miscarriage in women with PCOS has been recently attributed to insulin resistance, hyperinsulinaemia and hyperandrogenaemia. The prevalence of insulin resistance is increased in women with recurrent miscarriage compared with matched fertile controls.⁵⁴ An elevated free androgen index appears to be a prognostic factor for a subsequent miscarriage in women with recurrent miscarriage.⁵⁵

4.6 Immune factors

There is no clear evidence to support the hypothesis of human leucocyte antigen incompatibility between couples, the absence of maternal leucocytotoxic antibodies or the absence of maternal blocking antibodies. Hence, they should not be offered routinely in the investigation of couples with recurrent miscarriage.

Natural killer (NK) cells are found in peripheral blood and the uterine mucosa. Peripheral blood NK cells are phenotypically and functionally different from uterine NK (uNK) cells.⁵⁶ There is no clear evidence that altered peripheral blood NK cells are related to recurrent miscarriage.^{57,58} Therefore, testing for peripheral blood NK cells as a surrogate marker of the events at the maternal-fetal interface is inappropriate and should not be offered routinely in the investigation of couples with recurrent miscarriage.

It has been suggested that uNK cells may play a role in trophoblastic invasion and angiogenesis in addition to being an important component of the local maternal immune response to pathogens.⁵⁹ It should be noted that the largest study⁶⁰ examining the relationship between uNK cell numbers and future pregnancy outcome reported that raised uNK cell numbers in women with recurrent miscarriage was not associated with an increased risk of miscarriage. This remains a research field and testing for uNK cells should not be offered routinely in the investigation of recurrent miscarriage.

Cytokines are immune molecules that control both immune and other cells. Cytokine responses are generally characterised either as T-helper-1 (Th-1) type, with production of the pro-inflammatory cytokines interleukin 2, interferon and tumour necrosis factor alpha (TNF), or as T-helper-2 (Th-2) type, with production of the anti-inflammatory cytokines interleukins 4, 6 and 10. It has been suggested that normal pregnancy might be the result of a predominantly Th-2 cytokine response, whereas women with recurrent miscarriage have a bias towards mounting a Th-1 cytokine response.

A meta-analysis⁶¹ concluded that the available data are not consistent with more than modest associations between cytokine polymorphisms and recurrent miscarriage. Further research is required to assess the contribution that disordered cytokines make to recurrent miscarriage before routine cytokine tests can be introduced to clinical practice.

Evidence
level 2++

4.7 Infective agents

Any severe infection that leads to bacteraemia or viraemia can cause sporadic miscarriage. The role of infection in recurrent miscarriage is unclear. For an infective agent to be implicated in the aetiology of repeated pregnancy loss, it must be capable of persisting in the genital tract and avoiding detection, or must cause insufficient symptoms to disturb the woman. Toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes and listeria infections do not fulfil these criteria and routine TORCH screening should be abandoned.⁶²

Evidence
level 3

The presence of bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy has been reported as a risk factor for second-trimester miscarriage and preterm delivery,^{63,64} but the evidence for an association with first-trimester miscarriage is inconsistent.^{65,66} A randomised placebo-controlled trial⁶⁷ reported that treatment of bacterial vaginosis early in the second trimester with oral clindamycin significantly reduces the incidence of second-trimester miscarriage and preterm birth in the general population. There are no published data to assess the role of antibiotic therapy in women with a previous second-trimester miscarriage.

4.8 Inherited thrombophilic defects

Both inherited and acquired thrombophilias, including activated protein C resistance (most commonly due to factor V Leiden mutation), deficiencies of protein C/S and antithrombin III, hyperhomocysteinaemia and prothrombin gene mutation, are established causes of systemic thrombosis. In addition, inherited thrombophilias have been implicated as a possible cause in recurrent miscarriage and late pregnancy complications with the presumed mechanism being thrombosis of the uteroplacental circulation.

A meta-analysis⁶⁸ of pooled data from 31 retrospective studies suggested that the magnitude of the association between inherited thrombophilias and fetal loss varies according to type of fetal loss and type of thrombophilia. The association between thrombophilia and late pregnancy loss has been consistently stronger than for early pregnancy loss. In this meta-analysis, factor V Leiden was associated with recurrent first-trimester fetal loss (OR 2.01, 95% CI 1.13–3.58), recurrent fetal loss after 22 weeks (OR 7.83, 95% CI 2.83–21.67) and non-recurrent fetal loss after 19 weeks (OR 3.26, 95% CI 1.82–5.83). Activated protein C resistance was associated with recurrent first-trimester fetal loss (OR 3.48, 95% CI 1.58–7.69). Prothrombin gene mutation was associated with recurrent first-trimester fetal loss (OR 2.32, 95% CI 1.12–4.79), recurrent fetal loss before 25 weeks (OR 2.56, 95% CI 1.04–6.29) and late non-recurrent fetal loss (OR 2.3, 95% CI 1.09–4.87). Protein S deficiency was associated with recurrent fetal loss (OR 14, 95% CI 0.99–218) and non-recurrent fetal loss after 22 weeks (OR 7.39, 95% CI 1.28–42.83). Methylene tetrahydrofolate mutation and protein C and antithrombin deficiencies were not associated with fetal loss. However, since protein C and antithrombin III deficiencies are rare, the number of women included in the study was too small to show any difference in pregnancy outcome.

Evidence
level 2++

Similarly, another meta-analysis⁶⁹ of 16 case-control studies reported that carriers of factor V Leiden or prothrombin gene mutation have double the risk of experiencing recurrent miscarriage compared with women without these thrombophilic mutations.

Evidence
level 2++

Prospective data on the outcome of untreated pregnancies in women with hereditary thrombophilias are scarce. One small study⁷⁰ of six hereditary thrombophilias reported no adverse effects on the live birth rate of women with recurrent miscarriage. By contrast, two small prospective studies^{71,72} reported an increased risk of miscarriage in untreated pregnancies for women with recurrent miscarriage who carry the factor V Leiden mutation compared with those with a normal factor V genotype.

Evidence
level 2+

5. What are the recommended investigations of couples with recurrent first-trimester miscarriage and second-trimester miscarriage?

Women with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage should be looked after by a health professional with the necessary skills and expertise. Where available, this might be within a recurrent miscarriage clinic.



The loss of pregnancy at any stage can be a devastating experience and particular sensitivity is required in assessing and counselling couples with recurrent miscarriage. Ideally, the couple should be seen together at a dedicated recurrent miscarriage clinic and given accurate information to facilitate decision making about future pregnancies. Clearly written patient leaflets are recommended to provide written information that the couple can take home.

5.1 Antiphospholipid antibodies

All women with recurrent first-trimester miscarriage and all women with one or more second-trimester miscarriage should be screened before pregnancy for antiphospholipid antibodies.



References

1. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990;336:673–5.
2. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:240–6.
3. Nybo Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708–12.
4. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989;299:541–5.
5. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002;17:1649–56.
6. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387–9.
7. Lindbohm ML, Sallmén M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 Suppl 2:84–96.
8. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:182–8.
9. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000–2009 update. *Food Chem Toxicol* 2010;48:2549–76.
10. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 2002;37:87–92.
11. Marcus M, McChesney R, Golden A, Landrigan P. Video display terminals and miscarriage. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55:84–8, 105.
12. Shuhaiber S, Koren G. Occupational exposure to inhaled anaesthetic. Is it a concern for pregnant women? *Can Fam Physician* 2000;46:2391–2.
13. McGregor DG. Occupational exposure to trace concentrations of waste anesthetic gases. *Mayo Clin Proc* 2000;75:273–7.
14. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644–6.
15. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90:714–26.
16. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94:290–5.
17. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
19. Lyden TW, Vogt E, Ng AK, Johnson PM, Rote NS. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast. *J Reprod Immunol* 1992;22:1–14.
20. Di Simon N, De Carolis S, Lanzzone A, Ronsisvalle E, Giannice R, Caruso A. In vitro effect of antiphospholipid antibody-containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone-dependent human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells. *Placenta* 1995;16:75–83.
21. Stoecker ZM, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6464–7.
22. Katsuragawa H, Kanzaki H, Inoue T, Hirano T, Mori T, Rote NS. Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion. *Biol Reprod* 1997;56:50–8.
23. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:23–30.
24. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus* 2003;12:535–8.
25. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:829–34.
26. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41:179–86.
27. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1403–6.
28. Bose P, Black S, Kadyrov M, Bartz C, Shlebak A, Regan L, et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2125–31.
29. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Vince G. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol* 2004;104:354–61.
30. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004;10:1222–6.
31. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta-2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001–5.
32. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RE, Clyne LP, Coster B, Hobbs JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369–73.
33. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical association. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:909–13.
34. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301–4.
35. de Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990;5:519–28.
36. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328–32.
37. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006;21:1076–82.
38. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ* 2006;332:759–63. Erratum in: *BMJ* 2006;332:1012.
39. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:678–82.
40. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17:446–51.
41. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;73:300–4.

42. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-74.
43. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:162-6.
44. Acién P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997;12:1372-6.
45. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2001;98:1099-103.
46. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33:100-4.
47. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988;319:1617-23.
48. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-8.
49. Bussen S, Sütterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1999;14:18-20.
50. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG* 2000;107:1471-9.
51. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1583-6.
52. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000;15:1637-9.
53. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage - a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612-5.
54. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487-90.
55. Cocksedge KA, Saravelos SH, Wang Q, Tuckerman E, Laird SM, Li TC. Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? *Hum Reprod* 2008;23:797-802.
56. Moffett A, Regan L, Braude P. Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ* 2004;329:1283-5.
57. Wold AS, Arici A. Natural killer cells and reproductive failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:237-41.
58. Rai R, Sacks G, Trew G. Natural killer cells and reproductive failure - theory, practice and prejudice. *Hum Reprod* 2005;20:1123-6.
59. Le Bouteiller P, Piccinni MP. Human NK cells in pregnant uterus: why there? *Am J Reprod Immunol* 2008;59:401-6.
60. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2007;22:2208-13.
61. Bombell S, McGuire W. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:147-54.
62. Regan L, Jivraj S. Infection and pregnancy loss. In: MacLean AB, Regan L, Carrington D, editors. *Infection and pregnancy*. London: RCOG Press; 2001. p. 291-304.
63. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994;308:295-8.
64. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:375-90.
65. Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robinson D. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996;11:1575-8.
66. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 1999;319:220-3.
67. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:983-8.
68. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-8.
69. 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;164:558-63.
70. Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa I, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;78:58-62.
71. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage - prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002;17:442-5.
72. Jivraj S, Makris M, Saravelos S, Li TC. Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. *BJOG* 2009;116:995-8.
73. Robert JM, Macara LM, Chalmers EA, Smith GC. Inter-assay variation in antiphospholipid antibody testing. *BJOG* 2002;109:348-9.
74. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG* 2010;117:885-8.
75. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14:415-29.
76. 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.
77. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005;83:684-90.
78. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:729-34.
79. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408-13.
80. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-87.
81. Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, King JE. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004659.
82. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Doré C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod* 1999;14:2876-80.
83. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod* 2004;19:1211-4.

IV. Texto meta

Como ya se comentó en el apartado anterior, la paginación de este texto tampoco será correlativa a la del resto del cuerpo del trabajo por las mismas razones de practicidad y estética que ya se comentaron.

Asimismo, la numeración de las notas de pie de página no son correlativas al cuerpo de esta memoria, sino que comienzan desde el número 1 por haberle dado al documento resultante de la traducción el mismo formato que al texto origen.



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists

Bringing to life the best in women's health care

Guía de práctica clínica No. 17

Abril 2011

Investigación y tratamiento de parejas con pérdida gestacional recurrente durante el primer y segundo trimestre del embarazo



Investigación y tratamiento de parejas con pérdida gestacional recurrente durante el primer y segundo trimestre del embarazo

Tercera edición de esta guía de actuación, publicada en el año 1998 y posteriormente en el 2003 bajo el título *The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage*.

1. Finalidad y ámbito

La finalidad de esta guía de práctica clínica es proporcionar orientación en la investigación y tratamiento de parejas con tres o más pérdidas gestacionales durante el primer trimestre del embarazo o más de una durante el segundo trimestre.

2. Introducción y antecedentes

El aborto natural se define como la interrupción espontánea del embarazo antes de que el feto sea viable. Por tanto este término comprende todas las pérdidas gestacionales desde el momento de la concepción hasta las 24 semanas de embarazo. Hay que señalar que pocos niños sobreviven al nacer antes de la 24 semana de gestación, a pesar de los avances en los cuidados neonatales.

La pérdida gestacional recurrente, definida como la interrupción involuntaria de tres o más embarazos consecutivos, afecta al 1% de las parejas que intentan concebir¹. Se ha estimado que entre el 1 y el 2% de las interrupciones involuntarias del embarazo se producen antes de la semana 24 de gestación.²

3. Identificación y análisis de las pruebas

Realizamos una búsqueda de ensayos controlados aleatorizados de relevancia, evaluaciones sistemáticas y metanálisis en la Biblioteca Cochrane y en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados. Así mismo, se llevó a cabo una búsqueda en Medline desde 1966 hasta 2010. La última búsqueda se realizó en noviembre de 2010. También se buscaron resúmenes y actas de congresos de relevancia.

Se buscaron términos usando la destacada base de datos de la *Medical Subject Headings* (por sus siglas en inglés MeSH), incluyendo todas las subsecciones. Esto se llevó a cabo combinando las búsquedas con palabras clave tales como «humano», «mujer», «embarazo», «aborto», «pérdida gestacional», «habitual» «recurrente», «pruebas controladas aleatorizadas» y «metanálisis».

Las definiciones de los tipos de prueba usados en esta guía de actuación proceden del sistema de calificación del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (por sus siglas en inglés SIGN). Donde ha sido posible, se han basado en las recomendaciones y se han vinculado de forma explícita a las pruebas que los apoyan. Se destacan las áreas en las que existe carencia de pruebas y se anotan como «ejemplos de buena praxis».

4. Factores de riesgo asociados a la pérdida gestacional recurrente

¿Cuáles son las causas de la pérdida gestacional recurrente durante el primer y el segundo trimestre del embarazo?

4.1 Factores epidemiológicos

La edad de la mujer y el número de pérdidas gestacionales previas son dos factores de riesgo independientes en posteriores abortos espontáneos. La edad cada vez mayor de la madre se asocia con un descenso tanto en la calidad como en la cantidad de los ovocitos restantes. Un amplio estudio prospectivo de enlace de registros^{3,4} presenta que el riesgo de aborto espontáneo en relación con la edad es: desde 12 a 19 años el 13%, desde 20 a 24 años el 11%, desde 25 a 29 años el 12%, desde 30 a 34 años el 15%, desde 35 a 39 años el 25%, desde 40 a 44 años el 51%, y $\geq$ de 45 años el 93%. La edad cada vez mayor del padre se ha identificado también como uno de los factores de riesgo del aborto espontáneo. Este riesgo es mayor entre parejas en las que la mujer es $\geq$ 35 años de edad y el varón es $\geq$ 40 años de edad.⁵

Los antecedentes reproductivos previos son indicadores independientes en el resultado de futuros embarazos. El riesgo de posteriores abortos espontáneos se incrementa tras cada pérdida gestacional y se eleva casi al 40% tras tres pérdidas gestacionales consecutivas y la prognosis empeora con el aumento de la edad materna^{3,4} Un parto en el que el recién nacido vive no excluye a la mujer de padecer pérdidas gestacionales recurrentes.⁶

Las pruebas sobre los factores de riesgo por causas medioambientales se basan principalmente en datos que estudian a mujeres con pérdidas gestacionales esporádicas. Los resultados son contradictorios y sesgados debido a las dificultades en el control de factores de confusión y a la inexactitud de los datos de exposición y cuantificación de las dosis de toxinas. El consumo de cigarrillos y de cafeína por parte la madre está asociado a un incremento del riesgo de aborto espontáneo de manera proporcional a la dosis consumida. Sin embargo, los datos actuales de los que se disponen son insuficientes para confirmar esta relación.⁷⁻⁹ El consumo de alcohol en grandes cantidades es tóxico para el embrión y el feto. Incluso el consumo moderado de cinco o más unidades de alcohol por semana¹ puede incrementar el riesgo de aborto espontáneo.¹⁰ Trabajar con o usar terminales de vídeo no incrementa el riesgo de aborto espontáneo.¹¹ Los datos que existen sobre el efecto de los gases anestésicos en el personal de quirófano son contradictorios.^{12,13}

Recientes estudios retrospectivos muestran que la obesidad incrementa el riesgo tanto de abortos espontáneos recurrentes como de abortos esporádicos.¹⁴⁻¹⁶

4.2 Síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico es la causa tratable más importante de pérdida gestacional recurrente. El síndrome antifosfolipídico se refiere a la asociación entre anticuerpos antifosfolipídico, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipínico, anticuerpos anti-Beta2 glicoproteína I y anticuerpos anti-Beta2 glicoproteína I, y el desenlace adverso del embarazo producido por la trombosis vascular.^{17,18}

Se incluyen entre los desenlaces adversos del embarazo:

1 Gobierno de España. Ministerio de empleo y Seguridad Social. Disponible en línea: http://www.seg-social.es/ism/gsanitaria_es/ilustr_capitulo13/cap13_4_alcohol.htm
<http://www.guiasalud.es/egpc/ictus/completa/documentos/apartado06/tabla5.pdf>

- tres o más pérdidas gestacionales consecutivas antes de la 10.^a semana de gestación
- una o más pérdidas del feto morfológicamente normal después de la 10.^a semana de gestación
- uno o más partos prematuros antes de la semana 34.^a de gestación debido a enfermedad de la placenta.

Los mecanismos por los cuales los anticuerpos antifosfolipídico causan la morbilidad en el embarazo incluyen: la inhibición de la función trofoblástica y la diferenciación,^{19–23} la activación de vías complementarias en la interfase materno fetal derivando en una respuesta inflamatoria local²⁴ y, en etapas avanzadas del embarazo, trombosis vascular en circulación útero-placentaria.^{25–27} Estudios «in vitro» muestran que el efecto de anticuerpos antifosfolipídicos en la función trofoblástica^{28,29} y la activación del complemento³⁰ queda contrarrestado por la heparina.

Los anticuerpos antifosfolipídico están presentes en el 15% de las mujeres con pérdida gestacional recurrente.³¹ Por comparación, la prevalencia de anticuerpos antifosfolipídico en mujeres con antecedentes obstétricos de bajo riesgo es menos del 2%.^{32, 33} Hay informes de que la tasa de partos en la que los bebés nacen vivos en mujeres con pérdida gestacional recurrente asociada con los anticuerpos antifosfolipídico, que no han sido tratadas farmacológicamente, es menor del 10%.³⁴

4.3 Factores genéticos

4.3.1 Reorganización cromosómica de los progenitores

Aproximadamente, entre un 2 y un 5% de las parejas con pérdida gestacional recurrente, uno de los miembros de la pareja es portador de un desequilibrio cromosómico: el más común es la translocación equilibrada o translocación robertsoniana.^{35–38}

A pesar de que los portadores de una translocación recíproca son, de manera habitual, fenotípicamente normales, sus embarazos tienen un alto riesgo de pérdida gestacional y podrían resultar en un nacimiento vivo pero con malformaciones congénitas múltiples y/o discapacidad mental secundaria debido a una organización cromosómica desequilibrada. El riesgo de pérdida gestacional está influido por el tamaño y el contenido genético de la reorganización de los segmentos cromosómicos.

4.3.2 Anomalías cromosómicas del embrión

En parejas con pérdida gestacional recurrente, las anomalías cromosómicas del embrión tienen una incidencia en posteriores pérdidas gestacionales de entre el 30 y el 57%^{39,40}. El riesgo de pérdida gestacional, como consecuencia de las anomalías cromosómicas del embrión, se incrementan a medida que aumenta la edad de la madre. Así pues, es importante señalar que el riesgo de aborto euploide aumenta a medida que aumenta el número de pérdidas gestacionales.^{40,41}

4.4 Factores anatómicos.

4.4.1 Malformaciones congénitas uterinas

La incidencia exacta en la pérdida gestacional recurrente de las anomalías congénitas no está plenamente definida, ya que la prevalencia y las implicaciones reproductivas de las anomalías uterinas en la población general son desconocidas. La prevalencia descrita en la población que sufre anomalías uterinas en pérdidas gestacionales recurrente varía entre el 1,8% y el 37,6%.^{42, 43} Esta variabilidad refleja las diferencias de criterio

y de técnicas empleadas para el diagnóstico así como el hecho de que los estudios disponibles incluyen mujeres con dos, tres o más pérdidas gestacionales, tanto en el primer como en el segundo trimestre de gestación. La frecuencia de las malformaciones uterinas parece más elevada en mujeres con pérdidas gestacionales durante el segundo trimestre de gestación en comparación con las mujeres que sufren pérdidas gestacionales en el primer trimestre de gestación. Sin embargo, esto puede estar relacionado con el cuello uterino incompetente que se asocia con frecuencia con las malformaciones uterinas.⁴⁴ Se ha demostrado que las mujeres con útero arcuato tienen una mayor tendencia a la pérdida gestacional durante el segundo trimestre, mientras que las mujeres con el útero subseptado sufren la pérdida gestacional, con más probabilidad durante el primer trimestre.⁴⁵

Un análisis retrospectivo de la actuación llevada a cabo en mujeres con anomalías uterinas que no habían recibido tratamiento indica que estas mujeres experimentan altos índices de pérdida gestacional y parto prematuro, con un índice de partos a término de solo el 50%.⁴² Sin embargo, los estudios retrospectivos son sesgados en relación a la selección de los pacientes y hasta que no haya datos prospectivos bien controlados, la implicación de las anomalías uterinas en la pérdida gestacional recurrente seguirá siendo discutibles.

4.4.2 Cuello uterino incompetente

El cuello uterino incompetente es una causa reconocida de pérdida gestacional durante el segundo trimestre pero se desconoce la incidencia real, ya que el diagnóstico es clínico.

No existe una prueba objetiva satisfactoria que pueda identificar a mujeres con cuello uterino incompetente a no ser que se encuentren en estado de gestación. El diagnóstico se basa habitualmente en un historial de pérdida gestacional durante el segundo trimestre del embarazo precedido por la ruptura espontánea de las membranas o la dilatación cervical indolora.

4.5 Factores endocrinos

Las alteraciones endocrinológicas sistémicas de la madre, como la diabetes mellitus y las enfermedades tiroideas, se asocian con la pérdida gestacional. Las mujeres con diabetes, que muestran altos niveles de hemoglobina A1c durante el primer trimestre del embarazo, son más vulnerables ante las pérdidas gestacionales y las malformaciones fetales.⁴⁶ Sin embargo, la diabetes mellitus bien controlada no supone un factor de riesgo para la pérdida gestacional recurrente ni se trata como una disfunción tiroidea.^{47,48} La prevalencia de la diabetes mellitus y de la disfunción tiroidea en mujeres que sufren pérdidas gestacionales recurrentes es similar a la que muestra la población general.^{49,50}

Los anticuerpos antitiroideos se asocian a la pérdida gestacional recurrente. Sin embargo, un estudio de casos y controles⁵¹ de 1998 muestra que las mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes no tienen mayor probabilidad de tener anticuerpos antitiroideos circulantes que aquellas mujeres que no los tienen. Un solo estudio prospectivo⁵² muestra que la presencia de anticuerpos antitiroideos en mujeres eutiroideas con antecedentes de pérdidas gestacionales recurrente, no afecta al desenlace de futuras gestaciones.

Nivel de
evidencia 3

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) se ha relacionado con un incremento de riesgo de pérdida gestacional pero el mecanismo no está claro. La morfología del ovario poliquístico, los altos niveles séricos de la hormona luteinizante o los altos niveles séricos de la testosterona, no predicen, a pesar de los marcadores de SOPQ, un incremento en el riesgo de futuras pérdidas gestacionales entre las mujeres fértiles con un historial de pérdidas gestacionales recurrentes que conciben de manera espontánea.⁵³ El incremento del riesgo de pérdida gestacional en mujeres con SOPQ se ha atribuido recientemente a la resistencia a insulina, la hiperinsulinemia y la hiperandrogenemia.

La prevalencia de la insulinoresistencia se incrementa en mujeres con pérdida gestacional recurrente en comparación con los controles fértiles equivalentes⁵⁴ Parece ser que un elevado **índice de andrógenos libres es un factor de pronóstico para posteriores pérdidas gestacionales** en mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes.⁵⁵

4.6 Factores inmunitarios

No hay una clara evidencia que sostenga la hipótesis de la incompatibilidad de los antígenos leucocitarios humanos entre la pareja, la ausencia de anticuerpos leucocito tóxicos de la madre o la ausencia de anticuerpos bloqueantes de la madre. Por consiguiente, esta prueba no debería ofrecerse, de manera sistemática, a parejas con pérdida gestacional recurrente

Se pueden encontrar células Natural killer (por sus siglas en inglés NK) en sangre periférica y en la mucosa uterina. Las células NK de la sangre periférica son funcional y fenotípicamente diferentes de las células Natural killer del útero (por sus siglas en inglés NKu).⁵⁶ No existe una evidencia clara de la relación entre las células NK de la sangre periférica con la pérdida gestacional recurrente gestacional recurrente.^{57,58} Por lo tanto, la evaluación de las células NK en sangre periférica como marcador indirecto en los casos de interfase maternofoetal es inadecuada y no debería ofrecerse de manera sistemática a las parejas con pérdida gestacional recurrente que están siendo objeto del estudio.

Se ha indicado que las células NK uterinas pueden jugar un papel importante en la invasión trofoblástica y en la angiogénesis además de ser un componente muy importante de la respuesta inmunitaria local de la madre a los patógenos.⁵⁹ Debería resaltarse que el estudio más amplio⁶⁰ que estudia la relación entre el número de células NK uterinas y el desenlace de futuras gestaciones mostró que el elevado número de células NK uterinas en mujeres con pérdida gestacional recurrente no se asoció con un aumento del riesgo de sufrir una pérdida gestacional. Esto reafirma la idea de que el estudio y evaluación de las células NK uterinas no debería ofrecerse de manera sistemática en la investigación de la pérdida gestacional recurrente.

Las citoquinas son moléculas inmunorreguladoras que controlan tanto a las células del sistema inmunológico como a otros tipos de células. La respuesta de la citoquina se caracteriza generalmente bien como la del tipo T Helper-1 (Th1), con producción de citoquina pro inflamatoria 2 interferón y factor de necrosis tumoral alfa (por sus siglas en inglés TNF), o como la de linfocitos tipo T-helper-2 (Th2) con producción de citoquina anti inflamatoria 4,6 y 10. Se indica que una gestación normal podría ser el resultado de una respuesta a la citoquina Th2 predominante, mientras que las mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes tienen una tendencia a una respuesta creciente a la citoquina Th1.

Un metanálisis⁶¹ concluyó que los datos disponibles solo tienen una modesta consistencia en cuanto a la asociación del polimorfismo de las citoquinas y la pérdida gestacional recurrente. Será necesario llevar a cabo más investigaciones para establecer la contribución que las citoquinas modificadas realizan en la pérdida gestacional recurrente antes de introducir pruebas rutinarias de estudio de citoquinas en la práctica clínica.

Nivel de
evidencia
2++

4.7 .Agentes Patógenos

Cualquier infección grave que derive en una bacteriemia o en una viremia puede causar pérdidas gestacionales de manera esporádica. No está claro que papel cumple la infección en las pérdidas gestacionales recurrentes. Un agente infeccioso implicado en la etiología de abortos involuntarios repetidos puede hacerse persistente en el tracto vaginal sin que sea detectado, o puede no provocar los síntomas suficientes como para causar molestias en la mujer. La toxoplasmosis, la rubeola, el citomegalovirus, el herpes y la listeria no cumplen con estos criterios y se debe abandonar la prueba de TORCH sistemática⁶².

Nivel de
evidencia
3

La presencia de vaginosis bacteriana durante el primer trimestre del embarazo se describe como un factor de riesgo de aborto involuntario en el segundo trimestre del embarazo, y de parto prematuro,^{63,64} pero no hay evidencias consistentes para asociarla con la pérdida gestacional en el primer trimestre.^{65,66} Un ensayo controlado aleatorizado con placebo⁶⁷ muestra que el tratamiento de la vaginosis bacteriana con clindamicina por vía oral, en un estadio temprano del segundo trimestre del embarazo, reduce de manera significativa la pérdida gestacional durante el segundo trimestre del embarazo y el parto prematuro en la población general. No hay datos publicados que determinen el papel del tratamiento con antibióticos en mujeres con un historial previo de pérdida gestacional durante el segundo trimestre del embarazo.

4.8 Defectos trombofílicos hereditarios

Tanto la trombofilia hereditaria como la adquirida, incluida la resistencia a la proteína C activada (que comúnmente se debe a la mutación genética del Factor V Leiden), las deficiencias de la proteína C y S y de la antitrombina III, la hiperhomocisteinemia y la mutación del gen de la protrombina son causas demostradas de la trombosis sistémica. Además, las trombofilias hereditarias se han relacionado como posibles causas de pérdida gestacional recurrente y de complicaciones en la última etapa del embarazo causada por la trombosis de la circulación útero-placentaria.

Un metanálisis⁶⁸ de un conjunto de datos de 31 estudios retrospectivos sugiere que la magnitud de la asociación entre la trombofilia hereditaria y la pérdida fetal varía dependiendo del tipo de pérdida fetal y el tipo de trombofilia. Por lo tanto, es más clara la asociación entre la trombofilia y la pérdida gestacional en la última etapa del embarazo que en las de la primera etapa del embarazo. La asociación entre trombofilia y pérdida gestacional en la última etapa del embarazo es mayor que en la pérdida gestacional durante la primera fase del embarazo. En este metanálisis el factor V Leiden se asoció con: la pérdida fetal recurrente durante el primer trimestre del embarazo (OR 2,01, 95% CI 1,13–3,58), la pérdida fetal recurrente tras la 22^a semana de gestación (OR 7,83, 95% CI 2,83–21,67) y con la pérdida fetal no recurrente tras la 19^a semana de gestación (OR 3,26, 95% CI 1,82–5,83). La resistencia a la proteína C activada se asoció a la pérdida fetal recurrente durante el primer trimestre del embarazo (OR 3,48, 95% CI 1,58–7,69). La mutación genética de la protrombina se asoció con la pérdida fetal recurrente durante el primer trimestre del embarazo (OR 2,32, 95% CI 1,12–4,79), con la pérdida fetal recurrente previa a las 25^a semanas de gestación (OR 2,56, 95% CI 1,04–6,29) y pérdida fetal no recurrente posterior (OR 23, 95% CI 1,09–4,87). La deficiencia de proteína S se asoció con la pérdida fetal recurrente (OR 14,95% CI 0,99–218) y con la pérdida fetal no recurrente tras la 22^a semana del embarazo (OR 7,39, 95% CI 1,28–42,83). La mutación de la

Nivel de evidencia
2++

metilenotetrahidrofolato y la deficiencia de proteína C y de antitrombina no se asociaron con la pérdida fetal. Sin embargo y debido a que las deficiencias de proteína C y de antitrombina III son muy poco frecuentes, el número de mujeres que se incluyeron en este estudio fue excesivamente pequeño para demostrar alguna diferencia en el desarrollo del embarazo.

De igual forma, otro metanálisis⁶⁹ de 16 estudios de casos y controles mostraron que las portadoras del factor V Leiden o de una mutación genética de la protrombina tienen el doble de riesgo de padecer pérdidas gestacionales recurrentes en comparación con mujeres que no sufren estas mutaciones trombofílicas. Son escasos los datos prospectivos del desarrollo gestacional en mujeres con trombofilia hereditaria que no han sido tratadas. Un estudio⁷⁰ de seis casos de trombofilia hereditaria muestra que esta no tiene efectos nocivos en la tasas de nacimientos vivos en mujeres con pérdida gestacional recurrente.

Nivel de
evidencia
2++

Sin embargo, dos estudios prospectivos^{71,72} muestran un incremento en el riesgo de pérdida gestacional en mujeres con pérdida gestacional recurrente, para embarazos que no están en tratamiento y que son portadoras de la mutación del factor V Leiden, en comparación con un genotipo normal del factor V.

Nivel de
evidencia 2+

5. ¿Qué estudios se recomiendan para las parejas con pérdida gestacional recurrente durante el primer y el segundo trimestre del embarazo?

Las mujeres con pérdida gestacional recurrente durante el primer y segundo trimestre del embarazo deberían ser tratadas por un profesional que tenga la especialización y la experiencia necesarias. Si fuera posible este tratamiento debería llevarse a cabo en una clínica especializada en pérdidas gestacionales recurrentes



La pérdida gestacional en cualquier fase puede ser una experiencia desoladora y se requiere de una sensibilidad especial para asesorar y aconsejar a parejas con pérdida gestacional recurrente. Lo ideal sería visitar a ambos miembros de la pareja juntos en una clínica especializada en pérdidas gestacionales recurrentes y darles información precisa para facilitarles la toma de decisiones acerca de futuros embarazos. Es recomendable proporcionarles folletos informativos que estén redactados con claridad y que la pareja pueda llevárselos a casa.

5.1 Anticuerpos antifosfolipídicos

Todas las mujeres con pérdida gestacional recurrente durante el primer trimestre del embarazo y todas las mujeres con una o más pérdidas gestacionales durante el segundo trimestre del embarazo deberían realizarse las pruebas pertinentes para detectar la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.



Para diagnosticar un síndrome antifosfolipídico es preceptivo que la mujer tenga dos pruebas positivas en al menos 12 semanas además de, o bien, anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina de la

Bibliografia

1. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990;336:673–5.
2. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:240–6.
3. Nybo Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708–12.
4. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989;299:541–5.
5. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002;17:1649–56.
6. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387–9.
7. Lindbohm ML, Sallmén M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 Suppl 2:84–96.
8. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:182–8.
9. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000–2009 update. *Food Chem Toxicol* 2010;48:2549–76.
10. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 2002;37:87–92.
11. Marcus M, McChesney R, Golden A, Landrigan P. Video display terminals and miscarriage. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55:84–8, 105.
12. Shuhaiber S, Koren G. Occupational exposure to inhaled anaesthetic. Is it a concern for pregnant women? *Can Fam Physician* 2000;46:2391–2.
13. McGregor DG. Occupational exposure to trace concentrations of waste anesthetic gases. *Mayo Clin Proc* 2000;75:273–7.
14. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644–6.
15. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90:714–26.
16. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94:290–5.
17. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
19. Lyden TW, Vogt E, Ng AK, Johnson PM, Rote NS. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast. *J Reprod Immunol* 1992;22:1–14.
20. Di Simon N, De Carolis S, Lanzzone A, Ronsisvalle E, Giannice R, Caruso A. In vitro effect of antiphospholipid antibody-containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone-dependent human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells. *Placenta* 1995;16:75–83.
21. Stoege ZM, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6464–7.
22. Katsuragawa H, Kanzaki H, Inoue T, Hirano T, Mori T, Rote NS. Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion. *Biol Reprod* 1997;56:50–8.
23. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:23–30.
24. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus* 2003;12:535–8.
25. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:829–34.
26. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41:179–86.
27. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1403–6.
28. Bose P, Black S, Kadyrov M, Bartz C, Shlebak A, Regan L, et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2125–31.
29. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Vince G. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol* 2004;104:354–61.
30. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004;10:1222–6.
31. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta-2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001–5.
32. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369–73.
33. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical association. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:909–13.
34. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301–4.
35. de Brackeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990;5:519–28.
36. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328–32.
37. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006;21:1076–82.
38. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ* 2006;332:759–63. Erratum in: *BMJ* 2006; 332:1012.
39. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashlach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:678–82.
40. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17:446–51.
41. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;73:300–4.

42. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161–74.
43. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:162–6.
44. Acién P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997;12:1372–6.
45. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2001;98:1099–103.
46. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33:100–4.
47. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988;319:1617–23.
48. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63–8.
49. Bussen S, Sütterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1999;14:18–20.
50. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG* 2000;107:1471–9.
51. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1583–6.
52. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000;15:1637–9.
53. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612–5.
54. Craig LB, Ke RW, Kuttah WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487–90.
55. Cocksedge KA, Saravelos SH, Wang Q, Tuckerman E, Laird SM, Li TC. Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? *Hum Reprod* 2008;23:797–802.
56. Moffett A, Regan L, Braude P. Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ* 2004;329:1283–5.
57. Wold AS, Arici A. Natural killer cells and reproductive failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:237–41.
58. Rai R, Sacks G, Trew G. Natural killer cells and reproductive failure – theory, practice and prejudice. *Hum Reprod* 2005;20:1123–6.
59. Le Bouteiller P, Piccinni MP. Human NK cells in pregnant uterus: why there? *Am J Reprod Immunol* 2008;59:401–6.
60. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2007;22:2208–13.
61. Bombell S, McGuire W. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:147–54.
62. Regan L, Jivraj S. Infection and pregnancy loss. In: MacLean AB, Regan L, Carrington D, editors. *Infection and pregnancy*. London: RCOG Press; 2001. p. 291–304.
63. Hay PE, Lamont RE, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994;308:295–8.
64. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:375–90.
65. Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robinson D. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996;11:1575–8.
66. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 1999;319:220–3.
67. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:983–8.
68. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901–8.
69. 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;164:558–63.
70. Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa I, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;78:58–62.
71. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage – prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002;17:442–5.
72. Jivraj S, Makris M, Saravelos S, Li TC. Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. *BJOG* 2009;116:995–8.
73. Robert JM, Macara LM, Chalmers EA, Smith GC. Inter-assay variation in antiphospholipid antibody testing. *BJOG* 2002;109:348–9.
74. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG* 2010;117:885–8.
75. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14:415–29.
76. 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.
77. Noble LS, Kuttah WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005;83:684–90.
78. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:729–34.
79. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408–13.
80. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279–87.
81. Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004659.
82. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Doré C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod* 1999;14:2876–80.
83. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod* 2004;19:1211–4.

V. Comentarios sobre la traducción

Uso de estrategias de traducción

Cuando el traductor acomete la labor de llevar un texto de una lengua a otra, tras considerar las variables de contexto y cotexto, llega el momento de tomar ciertas decisiones, actitudes determinadas para resolver ciertos problemas que se plantearan durante el transcurso de la traducción, es decir, las estrategias de traducción. Según la Dra. Hurtado Albir⁸, la diferencia entre estrategia y técnica es tan simple como que la estrategia se orienta a la resolución de los problemas que aparecen durante el proceso de traducción y la técnica es la aplicación del método de traducción⁹. Siguiendo pues sus directrices, señalo en la tabla 1 alguno de los ejemplos de las estrategias de traducción que he usado para resolver los problemas que he encontrado en el proceso de la traducción. En la primera columna aparece la denominación de la estrategia traductológica según la Dra. Hurtado Albir, en la segunda columna aparecen las definiciones de las estrategias correspondientes y en la tercera columna aparecen ejemplos del uso estas estrategias aplicadas en la traducción de la Guía de práctica clínica.

Tabla 1: estrategias de traducción

NOMBRE	DEFINICIÓN	EJEMPLOS
ADAPTACIÓN	Se reemplaza un elemento cultural por otro propio de la cultura receptora.	Cifras y medidas Cambio del «.»por la «,»en las cifras: “...OR 2,01, 95% CI 1.13–3,58...” «...OR 2.01, 95% CI 1.13–3.58)...»

8 HURTADO ALBIR, A.(2001)Traducción y traductología: Introducción a la traductología Cátedra lingüística Edición; 2, ilustrada ISBN; 8437619416, 9788437619415.

9 GIL BARDAJÍ, A. Procedimientos, técnicas, estrategias: operadores del proceso traductor. Proyecto Fin de carrera Facultat de Filosofia i Lletres Universitat Autònoma de Barcelona. [en línea] <http://hdl.handle.net/2072/8998>. Dipòsit de la Recerca de Catalunya (RECERCAT) (Spain). [Consulta:2012, 15 de marzo].

AMPLIFICACIÓN	Se introducen precisiones no formuladas en el texto original: informaciones, paráfrasis explicativas, notas del traductor, etc. Se opone a la elisión.	“...in the non-pregnant state...” «...a no ser que se encuentre en estado de gestación...» “...smoking...” «...consumo de cigarrillos...»
ELISIÓN	No se formulan elementos de información presentes en el texto original. Se opone a la amplificación	“...studying women with sporadic rather than recurrent miscarriage...” «...perdidas gestacionales esporádicas...» “...increases with advancing maternal age...” «...aumenta la edad de la madre...» “...small study...” «...estudios...»
EQUIVALENTE ACUÑADO	Se utiliza un término o expresión reconocido (por el diccionario, por el uso lingüístico) como equivalente en la lengua meta.	“...background and introduction...” «...introducción y antecedentes...» “...ovulatory...” «...fértil...»
MODULACIÓN	Se efectúa un cambio de punto de vista, de enfoque o de categoría de pensamiento en relación con la formulación del texto original; puede ser léxica y estructural.	“...were searched...” «...realizamos...» “...are unknown.” «...no están plenamente definidas.» “...there is currently no satisfactory objective test...” «...no existe una prueba objetiva satisfactoria...»

PRÉSTAMO	Se integra una palabra o expresión de otra lengua tal cual. Puede ser puro (sin ningún cambio) o naturalizado (transliteración de la lengua extranjera)	Puro: Natural killer, Nk RGOC, NHS MeSH
TRANSPOSICIÓN	Se cambia la categoría gramatical.	“...advances in neonatal care have resulted in a small number of babies surviving birth before 24 weeks of gestation.” «...pocos niños sobreviven al nacer antes de la 24 semana de gestación, a pesar de los avances en los cuidados neonatales.» “...is conflicting...” «...son contradictorios...»

Problemas de traducción

a) *El gerundio médico*

A lo largo del todo el artículo he encontrado una profusión de gerundios en inglés que me han supuesto un reto a la hora de traducirlos, ya que en nuestra lengua el gerundio tiene que utilizarse de manera gramaticalmente correcta como gerundio de simultaneidad, es decir cuando la acción que indica el gerundio es simultánea a la expresada en el verbo principal. Sin embargo, la última edición de la *Nueva gramática de la lengua española*¹⁰, indica que es correcto el uso del gerundio de posterioridad, como relación causal consecutiva o concesiva, si la posterioridad de la acción es tan inmediata que se considera simultánea a la acción que indica el verbo principal de la oración.

10 REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: (2010). Nueva gramática de la lengua española. Manual, Madrid, Espasa Libros. (p. 518).

Por otro lado, la RAE desaconseja la utilización del gerundio como adjetivo restrictivo, para distinguir a un individuo de otro (p. ej., *se busca recepcionista hablando inglés...*), y advierte que aquellos con valor semántico adverbial deben sustituirse por una oración subordinada (*se busca recepcionista que hable inglés*).

Sin embargo el uso del gerundio en inglés es muy común para designar posterioridad, consecuencia o efecto, y enumerar procesos y además también posee valor gramatical como adjetivo y sustantivo. El traductor debe adquirir la destreza de saber con qué valor semántico y sintáctico debe traducirlo. Así, existe un gerundio en inglés que puede traducirse al español por una oración de relativo en español, cuando el antecedente tiene una semántica estática, En este caso el gerundio y la oración de relativo son intercambiables.

El gerundio más usado en la literatura médica es el copulativo o ilativo, que da matices de ordenación temporal y que en español debería traducirse usando la conjunción copulativa «y» o el pronombre relativo «que».

En la tabla 2, muestro, en la primera columna, ejemplos de gerundios que aparecen en el texto objeto de esta memoria, en la segunda columna como he traducido estos gerundios al español y en la tercera columna el tratamiento gramatical que he usado para traducirlos.

Tabla 2: tratamiento de los gerundios

TEXTO ORIGEN	TEXTO META	TRATAMIENTO DEL GERUNDIO
Small number of babies surviving	Que pocos niños sobreviven	Gerundio ilativo
Trying to conceive	Que intentan concebir	Gerundio ilativo
Using	Usando	Gerundio de simultaneidad

Proceedings	Actas	Uso sustantivo del gerundio
With increasing maternal age	Con el aumento de la edad de la madre	Gerundio adverbial de modo
Developing	Padecer	Uso sustantivo del gerundio
Studying	Que estudian	Oración de relativo
Conflicting	Contradictorios	Uso sustantivo del gerundio
Controlling	En el control	Gerundio adverbial
Confounding	De confusión	Gerundio adverbial
Smoking	Consumo de cigarrillos	Uso sustantivo del gerundio
Working with or using	Trabajar con o usar	Uso sustantivo del gerundio
Is conflicting	Son contradictorios	Uso sustantivo del gerundio
Resoulting	Derivando	Gerundio de simultaneidad
Blocking	Bloqueantes	Uso sustantivo del gerundio

Examining	Que estudia	Oración de relativo
Mounting	Creciente	Uso sustantivo del gerundio

b) La voz pasiva

La voz pasiva propia o perifrástica es la formada por el participio del verbo que indica la acción principal y el verbo auxiliar «ser». El participio debe concordar en género y número con el sujeto. Este tipo de oraciones se usan cuando el sujeto activo de la acción no es relevante, es desconocido o cuando se quiera resaltar el objeto directo, dándole un papel preponderante de sujeto de la oración. El uso de este sujeto pasivo da a la semántica de la oración un significado más impreciso e impersonal. En español la voz pasiva se usa con mucha menor frecuencia que en inglés. Sin embargo y por influencia de la lengua científico-médica en inglés, la voz pasiva se usa mucho más que lo que el español espontáneo suele hacerlo, como herramienta para alejar al investigador de lo investigado. Por lo tanto, este es otro de los retos que el traductor EN-ES encuentra con mucha frecuencia, y su correcta traducción ha de ser objeto de reflexión.

Tal y como indican los doctores Navarro, Fernández y Rodrigo-Villanueva¹¹ en su artículo acerca del uso y abuso de la voz pasiva en el lenguaje médico, hay que prestar especial atención al uso de la pasiva pronominal, en tercera persona tanto del singular como del plural, cuyo sujeto no sea una persona, ya que esto nos llevaría a una clarísima ambigüedad por el valor reflexivo del pronombre «se». Por ejemplo, la frase «mujeres con anomalías uterinas que no se habían tratado», crea una ambigüedad semántica ya que la naturaleza de la frase quiere indicar que estas mujeres «no habían recibido tratamiento». Por lo tanto en casos así hay que acudir a la pasiva

¹¹ NAVARRO, F. HERNÁNDEZ, F Y RODRÍGUEZ-VILLANUEVA L. (1994). Uso y abuso de la voz pasiva en el lenguaje médico escrito. Servicio de Traducción Médica. F Hoffmann-La Roche SA, Basilea. Suiza MEDICINA CLÍNICA, 103(12), 461-464

perifrástica «no habían sido tratadas», o convertir el sujeto en objeto directo por medio de la preposición «a»: «no se trató a las embarazadas», dejando la frase de ser una pasiva.

Asimismo advierten del peligro de caer en la tendencia totalmente opuesta evitando a toda costa el uso de la voz pasiva, lo cual es igualmente erróneo, ya que la voz pasiva perifrástica es imprescindible cuando el sujeto activo de una oración es el sujeto paciente de la inmediatamente posterior: *«El paciente acudió a urgencias y fue operado al día siguiente»*.

En el momento de traducir una pasiva del inglés al español hay que reflexionar sobre la naturalidad de la frase en español. No debemos abusar de la pasiva y si la estructura activa de la frase es posible será la opción preferida como sucede en el siguiente ejemplo: «Patients are told about the hospital regulations in admission.» Si traducimos: «Los pacientes son informados acerca de las regulaciones del hospital durante el ingreso», tendremos una oración poco natural en español. Por consiguiente, una mejor traducción sería: «Durante el ingreso, se informa a los pacientes acerca de las regulaciones del hospital»¹².

En cuanto a la pasiva utilizada en los textos de investigación en los que la autoría no es exclusiva de un solo investigador, la tendencia en español es el uso del plural de modestia o de la pasiva.

12 TEIXIDOR PELLÓN,R, REYES MIRANDA,D.(2009) Algunas reflexiones acerca de los errores más frecuentes encontrados en textos médicos traducidos del idioma inglés Educación Médica Superior,23,4. [en línea] http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21412009000400007&script=sci_arttext.

Siguiendo estas indicaciones, muestro en la tabla 3 algunos ejemplos de las traducciones que he realizado de las voces pasivas del texto.

Tabla 3: tratamiento de la pasiva

TEXTO ORIGEN	TEXTO META	TRATAMIENTO DE LA PASIVA
Were searched	Realizamos	Personalizar
Was carried out	Se llevo a cabo	Pasiva refleja
Were searched	Se buscaron	Pasiva refleja
Is associated	Se asoció	Pasiva refleja

c) Uso de sustantivos por adjetivos

En el desarrollo de este trabajo encontré un problema específico con el término inglés «Antiphospholipid syndrome», ya que el primer término es un susustantivo. La gramática inglesa permite yuxtaponer sustantivos dotando al primero de ellos de un valor gramatical de adjetivo. Por ejemplo, en la traducción al español de «*heart failure*» introducimos una preposición «*insuficiencia del corazón*» o podemos sustituir el segundo de ellos (el primero en inglés) por un adjetivo «*insuficiencia cardiaca*». Al carecer los adjetivos en inglés de género y número, estos grupos nominales, aun los más breves, resultan muy complicados de traducir al español, sobre todo, teniendo en cuenta que las referencias bibliográficas en las que este término aparecía en los textos científicos consultados eran muy ambiguas, e incluso, en el mundo médico se ha aceptado un uso gramatical incorrecto por influencia del inglés. Así pues, he decidido traducir este término por «síndrome antifosfolipídico»,

apoyándome en el *Diccionario crítico de dudas EN-ES de medicina* del Dr. Navarro¹³, que indica:

«**antiphospholipid antibodies**. [Inm.] Según lo comentado en -4 ANTIBODY², en español no debe decirse “anticuerpos antifosfolípidos”, sino “anticuerpos antifosfolipídicos”. Idénticas consideraciones cabe hacer en relación con la expresión *antiphospholipid syndrome* (síndrome antifosfolipídico, en lugar de “síndrome antifosfolípido”)».

d) *El present perfect*

El análisis y traducción de este tiempo verbal es, en mi opinión, merecedor de al menos un breve comentario en esta memoria. Como señala la Dra. Xiqués¹⁴, el pretérito perfecto es una de las formas verbales más complejas en español por la cantidad de matices que aporta. Asimismo, al no ser el pretérito perfecto un equivalente absoluto del *present perfect* inglés, la traducción se puede complicar debido a que a pesar del uso hodierno del pretérito perfecto, el *present perfect* tiene como característica principal la conexión de la acción que comenzó en un momento específico del pasado y que en el momento actual es una acción que tiene vigencia o que es constatable, siempre y cuando el tiempo de la acción no quede determinado por un adverbio temporal. De tal manera, cuando se expresa «*I have lived in Zaragoza since 2008*», del trasfondo semántico de esta oración se infiere que la acción continúa, es decir, es un hábito o costumbre. Por lo tanto, a la hora de traducir el texto de este trabajo, y debido a la vigencia y actualidad del tema que traduzco, he evitado el uso del pretérito perfecto, que fácilmente confundirá al lector haciéndole apreciar la investigación y análisis del tema del que trata como pretérito, valga la redundancia, y además que restaría actualidad al tema.

13 NAVARRO, F.A. (2007) *Diccionario crítico de dudas EN-ES de medicina*. McGRAW-HILL/INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S. A. U. ISBN: 84-481-9808-5

14 Xiqués García, T. (2012). *Hacia una visión unificada del pretérito perfecto compuesto en español e inglés.. Lingüística XL. EL lingüista del siglo XXI Universidad Autónoma de Barcelona*.(pp. 71-76).

En la tabla 4 cito alguno de los ejemplos de traducción del *present perfect* inglés al presente de indicativo en español.

*Tabla 4: tratamiento del **present perfect***

TEXTO ORIGEN	TEXTO META
Recent retrospective studies have reported that	Recientes estudios retrospectivos muestran que
In vitro studies have shown that	Estudios «in vitro» muestran que
available studies have included women	Estudios disponibles incluyen
Has suggested	Sugiere

e) Ortotipografía de la traducción

Uno de los factores a los que el traductor debe prestar atención, a pesar de que pueda resultar una obviedad, es el aspecto de la corrección ortotipográfica. Las diferencias culturales de los pares de lenguas implicadas en la traducción no solo deben contemplarse desde un punto de vista socio cultural, sino que estas diferencias se traducen en la herramienta más valiosa del ser humano, el lenguaje con el que se comunica. Por ello, estas pequeñas variaciones entre la lengua de partida del texto a traducir y la lengua de llegada, tienen que ser objeto de análisis y revisión. Una traducción realizada con toda la corrección semántica, gramatical y morfológica, perderá su excelencia si no se presta atención a estos pequeños detalles. Por lo tanto, voy a dedicarle parte de mi memoria, ya que el campo traductológico que más me atrae, el científico médico, está repleto de signos, símbolos, siglas, esperando para ser traducidas a la lengua meta. Quiero resaltar que en mi trabajo, al tratarse de un texto

especializado para expertos en la ciencia, hay ciertos detalles que no variarán entre el texto origen y el texto meta, evitando así uno de los errores del traductor, la amplificación.

(a) Las siglas

Las siglas deben escribirse en mayúsculas y desde luego es aconsejable desarrollar su significado entre paréntesis, aunque no reiteradamente, sino la primera vez que aparecen en el texto, y sobre todo en este texto de un elevado nivel terminológico escrito para especialistas¹⁵.

Quizá la más polémica para traducir ha sido OR, siglas en inglés del término *odd ratio*, que como indica y aconseja el Dr. Navarro, la traducción de este término al español por «oportunidad relativa» permite mantener las mismas siglas en inglés y en español, facilitando su inequívoca interpretación entre los especialistas¹⁶.

(b) Las mayúsculas

El uso de las mayúsculas debe de ser objeto de especial atención para evitar extranjerismos ortotipográficos, como su empleo en los nombres comunes y adjetivos que forman parte de un título, de un capítulo u otros. Además, también se deberá recurrir a la bibliografía dado que existen numerosas excepciones. Por ejemplo, el título de este artículo en inglés es «The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage». Sin embargo en español las mayúsculas desaparecen excepto en el primer sustantivo; «Investigación y tratamiento de parejas con pérdida gestacional recurrente durante el primer y segundo trimestre del embarazo».

15 REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. Diccionario panhispánico de dudas (1.ª edición). [en línea] <http://buscon.rae.es/dpd/?key=siglas&origen=REDPD>. [Consulta: 2012, 15 de enero].

16 NAVARRO, F.A. (2007) Diccionario crítico de dudas EN-ES de medicina. MCGRAW-HILL/INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S. A. U. ISBN: 84-481-9808-5.(p. 698)

(c) La letra superíndice¹⁷

La letra superíndice es un signo (letra, cifra u otro) situado a la cabeza de otro signo y a la derecha, salvo en algunas ciencias en las que puede ir a la izquierda. Tiene un tamaño más pequeño que el del elemento al que afectan y su posición es más elevada. Entre ellos, se encuentran las llamadas a pie de página (que han de escribirse siempre con letra regular) y las letras voladitas (que han de llevar el mismo estilo de letra que el resto del elemento al que afectan): *M.^a*, 3.er. El texto que he traducido está lleno de superíndices que hacen referencia a la bibliografía y que deben citarse con corrección.

Hay que ser especialmente cuidadoso con este aspecto de la traducción ya que nada tienen que ver la expresión «25 °» con la expresión «25°», dado que en la primera se expresa un número ordinal mientras que en la segunda expresión nos referimos a los grados.

(d) Ortotipografía de los signos matemáticos¹⁸

Lo que caracteriza a la ortotipografía de los signos matemáticos es que no debe dejarse espacio de separación entre el número y el signo %: «afecta al 1% de las parejas» Además la expresión de los porcentajes debe quedar dentro de la misma línea, es decir ha de estar unido a la cifra a la que acompaña, tanto se escriba esta en cifras como en letra.

Los otros signos matemáticos (+ – = ± < ≤ > ≥ <) solo se usan entre números y entre símbolos, nunca entre los nombres de las unidades. Así, se escribirá «m/s» o «metros por segundo», pero no «metros/segundo». Adviértase que el signo menos, cuando se usa para indicar que una magnitud es negativa, va pegado a ella, mientras que si indica una operación matemática, se escribe entre espacios finos. Lo mismo ocurre con los signos +, >, ≥, <, ≤ y ~. En el ejemplo «Este riesgo es mayor entre parejas en las que la mujer es ≥35 años

17 ALEZA IZQUIERDO, M. (2011). Signos ortotipográficos, ortotipografía y normas actuales. Universitat de Valencia. Dpto. de Filología Española. [en línea]: http://www.escuelassj.com/file.php/133/Signos_2011.pdf

18 GONZALO CLAROS, M. (2008) Un poco de estilo en la traducción científica: aquello que quieres conocer pero no sabes dónde encontrarlo. Tremédica. Asociación internacional de traductores y redactores de medicina y ciencias afines. [en línea]: IX,28. (pp.145-158) http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n28_revistilo-claros.pdf. [Consulta: 2012, 7 de marzo].

de edad y el varón es ≥ 40 años de edad.⁵» indican una magnitud de edad y por lo tanto el símbolo va unido a la cifra. Sin embargo cuando estos indicadores afectan a la cifra que les precede y a la que les sigue deben separarse de las cifras a las que acompañan.

VI. Agradecimientos

Por último, y para finalizar este trabajo quiero expresar mi agradecimiento a todos mis profesores de este máster, a la Dra. Barco y a mi amiga y compañera Lucía Dieste por su inestimable ayuda y apoyo.

Naturalmente mi más profundo agradecimiento, a la Dra. Silvia Murillo Ornat por codirigir este Trabajo y a la traductora Dña. Marta Labad Delpón, por ser mi guía incondicional y mi directora en este Trabajo Fin de Máster

VII. Glosarios

Vocabulario

En este apartado se recogen en una tabla las siglas que aparecen en la traducción. Y se indica en primer lugar las siglas en inglés, a continuación, en la siguiente columna las siglas en español, seguidas de su traducción y en la última columna las fuentes consultadas, así como la fecha en la que se realizó la consulta.

Tabla 5: glosario

TERMINO EN INGLÉS	TÉRMINO EN ESPAÑOL	FUENTES
ACCOUNT FOR	Representan	Linguee.
ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES	Anticuerpo anticardiolipínico	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> .
ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME	Síndrome antifosfolípido	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> . Google Scholar http://scholar.google.es/scholar?hl=es&q=%22síndrome+antifosfolipidico%22+&lr=&as_ylo=&as_vis=0 Síndrome antifosfolípido: 835 entradas http://scholar.google.es/scholar?hl=es&q=%22síndrome+antifosfolipido%22+&btnG=Buscar&lr=&as_ylo=&as_vis=0 Síndrome antifosfolípido: 1470 entradas. {consulta el 18.01.2012}
ARCUATO UTERI	Útero arcuato	Google Scholar.
BACTERIAL VAGINOSIS	Vaginosis bacteriana	Internedicina.com.
CERVICAL WEAKNESS	Cuello uterino incompetente	Pregnancy-info.net

CONFLICTING	Contradictorio, incompatible, opuesto, discordante	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> .
DEVELOPING	Contraer padecer, presentar	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> .
EMBRYONIC	Embrionario	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> .
EUPLOID	Euploide	Glosario.net.
EUPLOID	Euploide	Glosario.net.
EVIDENCE	Pruebas	The free dictionary.
GESTATION	Gestación, gravidez, embarazo.	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> . Google Scholar Tras las 24 semanas de gravidez.186 entradas. http://scholar.google.com/scholar?hl=en&q=tras+las+24+semanas+de+gravidez&btnG=Search&as_subj=med&as_sdt=1%2C5&as_ylo=&as_vis=0 Tras las 24 semanas del embarazo.26.400 entradas. http://scholar.google.com/scholar?hl=en&q=tras+las+24+semanas+del+embarazo&as_subj=med&as_sdt=1%2C5&as_ylo=&as_vis=0
GUIDELINE	Directrices, normas, recomendaciones. Puede verse asimismo traducido como: normativa, pautas, criterios, orientación, normas generales, orientación general, líneas generales, principios aplicables, principios rectores. guía de práctica clínica	Saladrigas M. ^a et al.
HISTORY	Antecedentes	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> .

INCLUDES	Comprende	REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Banco de datos Incluir o comprender http://buscon.rae.es/draeI/SrvltConsulta?TIPO_BUS=3&LEMA=incluir 1. tr. Poner algo dentro de otra cosa o dentro de sus límites. 2. tr. Dicho de una cosa: Contener a otra, o llevarla implícita. 3. tr. Biol. Someter un tejido a un tratamiento mediante el cual se sustituye el agua por otra sustancia líquida que luego se solidifica y permite cortarlo en secciones delgadas. [consulta realizada el 9.01.2012] Consulta: incluir, en todos los medios, en CREA ,en Salud ,en ESPAÑA Resultado: 275 casos en 143 documentos. Consulta: comprender, en todos los medios, en CREA, en Salud, en ESPAÑA Resultado: 388 casos en 129 documentos. [9.01.2012]
LATER PREGNANCY	Etapas avanzadas del embarazo	Linguee.
LIVE BIRTH	Nacido vivo	IATE. Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i>. Biblioteca Cochrane. [18.01.2012]
META-ANALYSIS	Metanálisis	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> .
MATERNAL AGE	Edad de la mujer	Google Scholar. Edad materna 4790 entradas http://scholar.google.es/scholar?hl=es&q=%22edad+materna%22&btnG=Buscar&lr=lang_es&as_ylo=&as_vis=0 Edad de la madre 3390 3ntradas http://scholar.google.es/scholar?hl=es&q=%22edad+de+la+madr e%22&btnG=Buscar&lr=lang_es&as_ylo=&as_vis=0 [consulta el 14.01.2012]

OOCITES	Ovocitos	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> Bonilla Musoles, F., et al. (2012)
PERIPHERICAL BLOOD	Sangre periférica	Apuntes Médicos.
POOL	Mezcle, unión, conjunto, fondo común	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> .
PREVALENCE	Prevalencia, frecuencia predominio	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> .
RANDOMISE	Aleatorizado	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> . Saladrigas, M. ^a V, et al.
REGISTER LINKAGE	Enlace de registros	Saladrigas, M. ^a V, et al.
RELEVANT	Relevante, destacada	Real Academia Española.
RESULTING	Provocar. derivar en	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> . Linguee.
REVERSE	Opuesto, invertido, contrario	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> .
ROBERTSONIAN TRANSLOCATION	Translocación robertsoniana	Glosario .net.
SEPTATI UTERI	Útero subsepto	Google Scholar.
VASCULATURE	Vasculatura, sistema vascular, vasos sanguíneos	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> . DFarmacia.com.

Siglas

En este apartado se recogen en una tabla las siglas que aparecen en la traducción. Y se indica en primer lugar las siglas en inglés, a continuación, en la siguiente columna las siglas en español, seguidas de su traducción y en la última columna las fuentes consultadas, así como la fecha en la que se realizó la consulta.

Tabla 6: siglas

SIGLAS EN INGLÉS	SIGLAS EN ESPAÑOL	TRADUCCIÓN	FUENTES
CI	CI	Intervalo de confianza	Intermedicina.com.
MeSH		Medical Subject Headings (MeSH) is a comprehensive controlled vocabulary for the purpose of indexing journal articles and books in the life sciences; it can also serve as a thesaurus that facilitates searching. Created and updated by the United States National Library of Medicine (NLM), it is used by the MEDLINE/PubMed article database and by NLM's catalog of book holdings.	US National library of medicine National Institute for Health and Clinical Excellence. [consulta el 14.01.2012]
		MeSH can be browsed and downloaded free of charge on the Internet through PubMed. The yearly printed version was discontinued in 2007 and MeSH is now available online only. ^[2] Originally in English, MeSH has been translated into numerous other languages and allows retrieval of documents from different languages.	Wikipedia. The free encyclopedia. [consulta el 14.01.2012]

NHS evidence		NHS Evidence is a service that enables access to authoritative clinical and non-clinical evidence and best practice through a web-based portal. It helps people from across the NHS, public health and social care sectors to make better decisions as a result. NHS Evidence is managed by the National Institute for Health and Clinical Excellence.	National Institute for Health and Clinical Excellence.
NK	NK	Natural Killer	Yetano Laguna,J, Alberola Cuñat,V. (2003). <i>Diccionario de siglas médicas y otras abreviaturas, epónimos y términos médicos relacionados con la codificación de las altas hospitalarias.</i>
Nku	NK uterina	Natural Killer uterina	Yetano Laguna,J, Alberola Cuñat,V. (2003). <i>Diccionario de siglas médicas y otras abreviaturas, epónimos y términos médicos relacionados con la codificación de las altas hospitalarias.</i>
OR	OR	Odd ratio/oportunidad relativa	Navarro, F.A. (2006). <i>Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina</i> Yetano Laguna,J, Alberola Cuñat,V. (2003). <i>Diccionario de siglas médicas y otras abreviaturas, epónimos y términos médicos relacionados con la codificación de las altas hospitalarias.</i>
PCOS	SOPQ	Síndrome ovárico poliquístico	Yetano Laguna,J, Alberola Cuñat,V. (2003). <i>Diccionario de siglas médicas y otras abreviaturas, epónimos y términos médicos relacionados con la codificación de las altas hospitalarias.</i>
SIGN	SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Th-1		T Helper 1	Yetano Laguna,J, Alberola Cuñat,V. (2003). <i>Diccionario de siglas médicas y otras abreviaturas, epónimos y términos médicos relacionados con la codificación de las altas hospitalarias.</i>
TNF	TNF	Tumor necrosis factor (Factor de la necrosis tumoral). no varía sus siglas en español	Yetano Laguna,J, Alberola Cuñat,V. (2003). <i>Diccionario de siglas médicas y otras abreviaturas, epónimos y términos médicos relacionados co.n la codificación de las altas hospitalarias</i> Diccionario ilustrado de términos médicos

VIII. Bibliografía

Diccionarios

a) Tradicional

- Navarro, F.A. (2006). *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina*. McGraw-Hill/Interamericana de España, S. A. U. ISBN: 84-481-9808-5
- Seco, M. (2002) *Diccionario de dudas y dificultades de la lengua española*. Madrid: Espasa-Calpe, ISBN 9788423994250
- Yetano Laguna,J, Alberola Cuñat,V. (2003).*Diccionario de siglas médicas y otras abreviaturas, epónimos y términos médicos relacionados con la codificación de las altas hospitalarias*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones Madrid ISBN: 84-7670-667-7

b) En línea

- BABYLON. Diccionario bilingüe inglés-español, [en línea]. Disponible en: <http://dictionary.babylon.com/>
- Diccionario ilustrado de términos médicos. [en línea]. Disponible en: <http://www.iqb.es/monografia/fichas/ficha043.htm>
[http://www.rae.es/rae/gestores/gespub000009.nsf/\(voAnexos\)/archC4B2B43F4803FF78C125715D003899B8/\\$FILE/PRESLUISBARCIA.HTM](http://www.rae.es/rae/gestores/gespub000009.nsf/(voAnexos)/archC4B2B43F4803FF78C125715D003899B8/$FILE/PRESLUISBARCIA.HTM)
<http://www.rae.es/rae/gestores/gespub000039.nsf/voTodosporId/C6A856FB135C6450C12576D60041BDC7>
- IATE. Interactive terminology for Europe. Base de datos interinstitucional de la Comunidad Europea, [en línea]. Disponible en: <http://iate.europa.eu/iatediff/SearchByQueryLoad.do;jsessionid=9ea7991930d778ce50520f4043bf9f91b6c47aca49ca.e38KbN4Mc34Nay0TahqLahiLbN90?method=load>
- LINGUEE. Página web para la búsqueda de términos en textos paralelos, [en línea]. Disponible en: <http://www.linguee.es>

- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. Corpus de referencia del español actual, [En línea]. Disponible en: <http://corpus.rae.es/creanet.html>
- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. Diccionario de la lengua española (22.ª edición), [en línea]. Disponible en: <http://buscon.rae.es/draeI/>
- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. Diccionario panhispánico de dudas (1.ª edición). [en línea]. *Tratamiento de neologismos y extranjerismos en el DP*, [en línea]. Disponible en: <http://buscon.rae.es/dpdI/>
- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. Diccionario panhispánico de dudas (1.ª edición), [En línea]. Disponible: <http://buscon.rae.es/dpdI/>
- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. Principales novedades de la última edición de la Ortografía de la lengua española (2010), [en línea]. Disponible en: [http://www.rae.es/rae/gestores/gespub000018.nsf/\(voAnexos\)/arch8100821B76809110C12571B80038BA4A/\\$File/CuestionesparaelFAQdeconsultas.htm#ap0](http://www.rae.es/rae/gestores/gespub000018.nsf/(voAnexos)/arch8100821B76809110C12571B80038BA4A/$File/CuestionesparaelFAQdeconsultas.htm#ap0)
- THE FREE DICTIONARY. [en línea]. Disponible en: <http://www.thefreedictionary.com>
- WORDREFERENCE. Online language dictionary English definition, [en línea]. Disponible en: <http://wordreference.com/>
- WORDREFERENCE. Online language dictionary English-Spanish, [en línea]. Disponible en: <http://wordreference.com/>
- WORDREFERENCE. Online language forums, [en línea]. Disponible en: <http://wordreference.com/>

Bibliografía general

a) Tradicional

- Hurtado Albir, A. (2001) *Traducción y Traductología: Introducción a la Traductología* Cátedra Lingüística. Edición; 2, ilustrada ISBN; 8437619416, 9788437619415
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Secretaría General Técnica. *Clasificación internacional de enfermedades.de enfermedades*. 8.ª Edición. (Enero 2012) ISBN: 978-84-7670-715-9

- Navarro, F. Hernández, F y Rodríguez-Villanueva L. (1994). *Uso y abuso de la voz pasiva en el lenguaje médico escrito*. Servicio de Traducción Médica. F Hoffmann-La Roche SA, Basilea. Suiza MEDICINA CLÍNICA, 103(12).
- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: (2010). *Nueva gramática de la lengua española. Manual*, Madrid, Espasa Libros.
- Thomson, A. J., Martinet, A.V A (2005) *Practical English grammar* Oxford: Oxford University Press, 4th ed., 27th imp. ISBN 0-19-431342-5
- Xiqués García, T. (2012). *Hacia una visión unificada del pretérito perfecto compuesto en español e inglés*. Lingüística XL. EL lingüista del siglo XXI Universidad Autónoma de Barcelona.

b) En línea

- Apuntes Médicos. [en línea]. Disponible en: <http://apuntesmedicos.net/2008/06/21/celulas-natural-killer-concepto-mecanismos-de-activacion-capacidades-funcionales-mecanismos-de-citotoxicidad/>
- Biblioteca Cochrane, [en línea]. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Biblioteca_Cochrane
<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>
- Biblioteca de guías de Práctica clínica del sistema nacional de salud. *Guías de práctica clínica*, [en línea]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>
- Biblioteca de guías de Práctica clínica del sistema nacional de salud, [en línea] *Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico*. [en línea]. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index>

- Bonilla Musoles, F., et al. (2012) Hospital clínico universitario de Valencia. Hormona antimülleriana: un marcador directo predictivo en reproducción asistida: I-Envejecimiento ovárico. 27.1. [en línea]. Disponible en:
[www.editorialmedica.com/archivos/fertilidad/contenido\(6\).pdf](http://www.editorialmedica.com/archivos/fertilidad/contenido(6).pdf)
- DFarmacia.com [en línea]. Disponible en:
http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?f=37&id=13035871
[consulta realizada el 11.01.2012]
- Educación Médica Superior versión On-line ISSN 1561-2902. Educ Med Super. 23, 4. Ciudad de la Habana oct.-dic. 2009, [en línea]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S086421412009000400007&script=sci_arttext
- Formato APA. (2009) Universidad San Francisco de Quito (www.usfq.edu.ec). Reproducido con permiso y gráficos de la Universidad de Capella, USA (www.capella.edu). [en línea]. Disponible en:
http://www.unap.cl/p4_biblio/docs/Normas_APA.pdf
- Gil Bardají, A. *Procedimientos, técnicas, estrategias: operadores del proceso traductor* (2003) Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Filosofia i Lletres Projecte/treball de final de carrera, Presas, Marisa. , [en línea]. Disponible en: <http://www.recercat.cat/handle/2072/8998>
- Glosario.net. [en línea]. Disponible en:
<http://ciencia.glosario.net/genetica/translocaci%F3n-robertsoniana-5177.html>

- Gobierno de España. Ministerio de empleo y Seguridad Social, [en línea]. Disponible en:

http://www.segsocial.es/ism/gsanitaria_es/ilustr_capitulo13/cap13_4_alcohol.htm
http://www.guiasalud.es/egpc/ictus/completa/documentos/apartado06_tabla5.pdf
- Gonzalo Claros, M. Consejos básicos para mejorar las traducciones de textos científicos del inglés al español, [en línea]. Disponible en:
<http://www.medtrad.org/panacea.html>
- Health On the Net Foundation. *Guía Salud. Practice Guidelines by the Spanish National Health System is in compliance with the HONcode*, [en línea]. Disponible en:
[http://www.editorialmedica.com/archivos/fertilidad/trabajo_1\(6\).pdf](http://www.editorialmedica.com/archivos/fertilidad/trabajo_1(6).pdf).
http://www.guiasalud.es/egpc/ictus/completa/documentos/apartado06_tabla5.pdf
http://www.segsocial.es/ism/gsanitaria_es/ilustr_capitulo13/cap13_4_alcohol.htm
<https://www.hon.ch/HONcode/Conduct.html?HONConduct399363>.
- Internedicina.com: [en línea]. Disponible en:
http://www.intermedicina.com/Avances/Interes_General/AIG30.htm
- Marit Mutt, J. A., *Manual de redacción científica*, [en línea]. Disponible en: <http://edicionesdigitales.info/Manual/Manual/Welcome.html>
- Medline, [en línea]. Disponible en:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/> [Consulta el 14.01.2012]
- Mendiluce Cabrera, G. *El gerundio médico* Instituto de Terminología Bilingüe y Traducción Especializada, ITBYTE. Universidad de Valladolid (España), [en línea]. Disponible en:
http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n7_Mendiluce.pdf

- National Institute for Health and Clinical Excellence. [en línea]. Disponible en: <http://www.evidence.nhs.uk/about-us>
- Navarro, F.A. *El inglés, idioma internacional de la medicina**Causas y consecuencias de un fenómeno actual. Servicio de Traducción, Laboratorios Roche Basilea (Suiza), [en línea]. Disponible en: http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n3_FANavarro.pdf
- Pregnancy-info.net. [en línea]. Disponible en: http://espanol.pregnancy-info.net/cuello_uterino_incompetente.html
- Saladrigas, M. ^a V, Navarro F. A., Laura Munoa, Mugüerza P y Villegas, Á. *Glosario EN-ES de ensayos clínicos* (1. ^a parte: A-M). [en línea]. Disponible en: <http://tremedica.org/panacea.html>.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network.- [en línea]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/>
- Teixidor Pellón,R, Reyes Miranda,D. (2009) *Algunas reflexiones acerca de los errores más frecuentes encontrados en textos médicos traducidos del idioma inglés* Educación Médica Superior,23,4. [en línea]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21412009000400007&script=sci_arttext.
- Universidad de Zaragoza. Facultad de filosofía y letras. *Máster en traducción de textos especializados*. [en línea]. Disponible en: <http://titulaciones.unizar.es/asignaturas/66812/evaluacion11.html>.
- US National library of medicine [en línea]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>
- Wikipedia. The free encyclopedia. [en línea]. Disponible en: http://en.wikipedia.org/wiki/Medical_Subject_Headings

Bibliografía ortotipografía

a) Tradicional

- Aleza Izquierdo, M. (2011). *Signos ortotipográficos, ortotipografía y normas actuales*. Universitat de Valencia. Dpto. de Filología Española. Disponible en línea: https://www.uv.es/normas/Signos_2011
- Martínez de Sousa, J, J (2007): *Manual de estilo de la lengua española*, Gijón, Ediciones Trea, 3.ª ed. (MELE3), pp. 208-214, § 6.3.11
- Seco, M. (2002) *Diccionario de dudas y dificultades de la lengua española*. ESPASA-CALPE, ISBN 9788423994250

b) En línea

- Aleza Izquierdo, M. (2011). *Signos ortotipográficos, ortotipografía y normas actuales*. Universitat de Valencia. Dpto. de Filología Española, [en línea]. Disponible en: https://www.uv.es/normas/Signos_2011
- Centro Virtual Cervantes (CVC), [en línea]. Disponible en: <http://cvc.cervantes.es/>
- Fundeu. Fundación del español urgente, [en línea]. Disponible en: <http://www.fundeu.es/>
- Gonzalo Claros, M. (2008) *Un poco de estilo en la traducción científica: aquello que quieres conocer pero no sabes dónde encontrarlo*. Tremédica. Asociación internacional de traductores y redactores de medicina y ciencias afines, [en línea]. IX,28. (pp.145-158). [en línea]. Disponible en: <http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral.htm>
- Gonzalo Claros, M. *Un poco de estilo en la traducción científica: aquello que quieres conocer pero no sabes dónde encontrarlo*, [en línea]. Disponible en: <http://tremedica.org/panacea.html>
- Google Scholar. Disponible en: <http://scholar.google.es/schhp?hl=es>
http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n28_revistilo-claros.pdf
<http://www.rae.es/rae/gestores/gespub000039.nsf/voTodosporId/C6A856FB135C6450C12576D60041BDC7>
http://www.unap.cl/p4_biblio/docs/Normas_APA.pdf

- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. *Diccionario panhispánico de dudas* (1.ª edición), [en línea]. Disponible en: <http://buscon.rae.es/dpdI/>
- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. *Diccionario panhispánico de dudas* (1.ª edición). [en línea]. Disponible en: <http://buscon.rae.es/dpd/?key=siglas&origen=REDPD>.
- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. *Diccionario panhispánico de dudas* (1.ª edición), [en línea]. Disponible en: <http://buscon.rae.es/drae/cgi-bin/aviso.cgi?url=SrvltConsulta&lema=siglas>
- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. Lista de abreviaturas, [En línea]. Disponible en: <http://buscon.rae.es/dpdI/apendices/apendice2.html>
- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. Principales novedades de la última edición de la Ortografía de la lengua española (2010), [en línea]. Disponible en: [http://www.rae.es/rae/gestores/gespub000018.nsf/\(voAnexos\)/arch8100821B76809110C12571B80038BA4A/\\$File/CuestionesparaelFAQdeconsultas.htm#ap0](http://www.rae.es/rae/gestores/gespub000018.nsf/(voAnexos)/arch8100821B76809110C12571B80038BA4A/$File/CuestionesparaelFAQdeconsultas.htm#ap0)
- Tremédica. Asociación de traductores y redactores de medicina y ciencias afines, [en línea]. Disponible en: http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n28_revistilo-claros.pdf
- Universidad San Francisco de Quito (www.usfq.edu.ec). Formato APA. Reproducido con permiso y gráficos de la Universidad de Capella, USA (www.capella.edu)Febrero 2009. [en línea]. Disponible en: http://www.unap.cl/p4_biblio/docs/Normas_APA.pdf

IX. Anexos

Texto origen y texto meta completos



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists

Bringing to life the best in women's health care

Green-top Guideline No. 17

April 2011

The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage



NHS Evidence
accredited provider

NHS Evidence - provided by NICE
www.evidence.nhs.uk

The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage

This is the third edition of this guideline, which was first published in 1998 and then in 2003 under the title *The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage*.

1. Purpose and scope

The purpose of this guideline is to provide guidance on the investigation and treatment of couples with three or more first-trimester miscarriages, or one or more second-trimester miscarriages.

2. Background and introduction

Miscarriage is defined as the spontaneous loss of pregnancy before the fetus reaches viability. The term therefore includes all pregnancy losses from the time of conception until 24 weeks of gestation. It should be noted that advances in neonatal care have resulted in a small number of babies surviving birth before 24 weeks of gestation.

Recurrent miscarriage, defined as the loss of three or more consecutive pregnancies, affects 1% of couples trying to conceive.¹ It has been estimated that 1–2% of second-trimester pregnancies miscarry before 24 weeks of gestation.²

3. Identification and assessment of evidence

The Cochrane Library and Cochrane Register of Controlled Trials were searched for relevant randomised controlled trials, systematic reviews and meta-analyses. A search of Medline from 1966 to 2010 was also carried out. The date of the last search was November 2010. In addition, relevant conference proceedings and abstracts were searched.

The databases were searched using the relevant MeSH terms including all sub-headings. This was combined with a keyword search using 'human', 'female', 'pregnancy', 'abortion', 'miscarriage', 'habitual', 'recurrent', 'randomised controlled trials' and 'meta-analysis'.

The definitions of the types of evidence used in this guideline originate from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading scheme. Where possible, recommendations are based on, and explicitly linked to, the evidence that supports them. Areas lacking evidence are highlighted and annotated as 'good practice points'.

4. Risk factors for recurrent miscarriage

What are the causes of recurrent first trimester miscarriage and second trimester miscarriage?

4.1 Epidemiological factors

Maternal age and number of previous miscarriages are two independent risk factors for a further miscarriage.^{3,4} Advancing maternal age is associated with a decline in both the number and quality of the remaining oocytes. A large prospective register linkage study³ reported the age-related risk of miscarriage in recognised pregnancies to be: 12–19 years, 13%; 20–24 years, 11%; 25–29 years, 12%; 30–34 years, 15%; 35–39 years, 25%; 40–44 years, 51%; and ≥45 years, 93%. Advanced paternal age has also been identified as a risk factor for miscarriage. The risk of miscarriage is highest among couples where the woman is ≥35 years of age and the man ≥40 years of age.⁵

Previous reproductive history is an independent predictor of future pregnancy outcome. The risk of a further miscarriage increases after each successive pregnancy loss, reaching approximately 40% after three consecutive pregnancy losses, and the prognosis worsens with increasing maternal age.^{3,4} A previous live birth does not preclude a woman developing recurrent miscarriage.⁶

The evidence on the effect of environmental risk factors is based mainly on data studying women with sporadic rather than recurrent miscarriage. The results are conflicting and biased by difficulties in controlling for confounding factors and the inaccuracy of data on exposure and the measurement of toxin dose. Maternal cigarette smoking and caffeine consumption have been associated with an increased risk of spontaneous miscarriage in a dose-dependent manner. However, current evidence is insufficient to confirm this association.⁷⁻⁹ Heavy alcohol consumption is toxic to the embryo and the fetus. Even moderate consumption of five or more units per week may increase the risk of sporadic miscarriage.¹⁰ Working with or using video display terminals does not increase the risk of miscarriage.¹¹ The evidence on the effect of anaesthetic gases for theatre workers is conflicting.^{12,13}

Recent retrospective studies have reported that obesity increases the risk of both sporadic and recurrent miscarriage.¹⁴⁻¹⁶

4.2 *Antiphospholipid syndrome*

Antiphospholipid syndrome is the most important treatable cause of recurrent miscarriage. Antiphospholipid syndrome refers to the association between antiphospholipid antibodies – lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and anti-B₂ glycoprotein-I antibodies – and adverse pregnancy outcome or vascular thrombosis.^{17,18}

Adverse pregnancy outcomes include:

- three or more consecutive miscarriages before 10 weeks of gestation
- one or more morphologically normal fetal losses after the 10th week of gestation
- one or more preterm births before the 34th week of gestation owing to placental disease.

The mechanisms by which antiphospholipid antibodies cause pregnancy morbidity include inhibition of trophoblastic function and differentiation,¹⁹⁻²³ activation of complement pathways at the maternal-fetal interface resulting in a local inflammatory response²⁴ and, in later pregnancy, thrombosis of the uteroplacental vasculature.²⁵⁻²⁷ In vitro studies have shown that the effect of antiphospholipid antibodies on trophoblast function^{28,29} and complement activation³⁰ is reversed by heparin.

Antiphospholipid antibodies are present in 15% of women with recurrent miscarriage.³¹ By comparison, the prevalence of antiphospholipid antibodies in women with a low-risk obstetric history is less than 2%.^{32,33} In women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies, the live birth rate in pregnancies with no pharmacological intervention has been reported to be as low as 10%.³⁴

4.3 *Genetic factors*

4.3.1 **Parental chromosomal rearrangements**

In approximately 2-5% of couples with recurrent miscarriage, one of the partners carries a balanced structural chromosomal anomaly: most commonly a balanced reciprocal or Robertsonian translocation.³⁵⁻³⁸

Although carriers of a balanced translocation are usually phenotypically normal, their pregnancies are at increased risk of miscarriage and may result in a live birth with multiple congenital malformation and/or mental disability secondary to an unbalanced chromosomal arrangement. The risk of miscarriage is influenced by the size and the genetic content of the rearranged chromosomal segments.

4.3.2 Embryonic chromosomal abnormalities

In couples with recurrent miscarriage, chromosomal abnormalities of the embryo account for 30–57% of further miscarriages.^{39,40} The risk of miscarriage resulting from chromosomal abnormalities of the embryo increases with advancing maternal age. However, it is important to note that as the number of miscarriages increases, the risk of euploid pregnancy loss increases.^{40,41}

4.4 Anatomical factors

4.4.1 Congenital uterine malformations

The exact contribution that congenital uterine anomalies make to recurrent miscarriage remains unclear since the prevalence and reproductive implications of uterine anomalies in the general population are unknown. The reported prevalence of uterine anomalies in recurrent miscarriage populations ranges between 1.8% and 37.6%.^{42,43} This variability reflects the differences in the criteria and techniques used for diagnosis and the fact that available studies have included women with two, three or more miscarriages in both the first and second trimester of pregnancy. The prevalence of uterine malformations appears to be higher in women with second-trimester miscarriages compared with women who suffer first-trimester miscarriages, but this may be related to the cervical weakness that is frequently associated with uterine malformation.⁴⁴ It has been reported that women with arcuate uteri tend to miscarry more in the second trimester while women with septate uteri are more likely to miscarry in the first trimester.⁴⁵

A retrospective review of reproductive performance in women with untreated uterine anomalies has suggested that these women experience high rates of miscarriage and preterm delivery, with a term delivery rate of only 50%.⁴² However, retrospective studies are biased by patient selection and, until well controlled prospective data become available, the role of uterine anomalies in recurrent miscarriage will remain debatable.

4.4.2 Cervical weakness

Cervical weakness is a recognised cause of second-trimester miscarriage, but the true incidence is unknown, since the diagnosis is essentially a clinical one. There is currently no satisfactory objective test that can identify women with cervical weakness in the non-pregnant state. The diagnosis is usually based on a history of second-trimester miscarriage preceded by spontaneous rupture of membranes or painless cervical dilatation.

4.5 Endocrine factors

Systemic maternal endocrine disorders such as diabetes mellitus and thyroid disease have been associated with miscarriage. Women with diabetes who have high haemoglobin A1c levels in the first trimester are at risk of miscarriage and fetal malformation.⁴⁶ However, well-controlled diabetes mellitus is not a risk factor for recurrent miscarriage, nor is treated thyroid dysfunction.^{47,48} The prevalence of diabetes mellitus and thyroid dysfunction in women who suffer recurrent miscarriage is similar to that reported in the general population.^{49,50}

Anti-thyroid antibodies have been linked to recurrent miscarriage. However, one case-control study⁵¹ from 1998 has reported that women with recurrent miscarriages are no more likely than women without recurrent miscarriage to have circulating thyroid antibodies. A single prospective study⁵² has shown that the presence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent miscarriage does not affect future pregnancy outcome.

Evidence
level 3

Polycystic ovary syndrome (PCOS) has been linked to an increased risk of miscarriage but the exact mechanism remains unclear. Polycystic ovarian morphology, elevated serum luteinising hormone levels or elevated serum testosterone levels, although markers of PCOS, do not predict an increased risk of future

pregnancy loss among ovulatory women with a history of recurrent miscarriage who conceive spontaneously.⁵³ The increased risk of miscarriage in women with PCOS has been recently attributed to insulin resistance, hyperinsulinaemia and hyperandrogenaemia. The prevalence of insulin resistance is increased in women with recurrent miscarriage compared with matched fertile controls.⁵⁴ An elevated free androgen index appears to be a prognostic factor for a subsequent miscarriage in women with recurrent miscarriage.⁵⁵

4.6 Immune factors

There is no clear evidence to support the hypothesis of human leucocyte antigen incompatibility between couples, the absence of maternal leucocytotoxic antibodies or the absence of maternal blocking antibodies. Hence, they should not be offered routinely in the investigation of couples with recurrent miscarriage.

Natural killer (NK) cells are found in peripheral blood and the uterine mucosa. Peripheral blood NK cells are phenotypically and functionally different from uterine NK (uNK) cells.⁵⁶ There is no clear evidence that altered peripheral blood NK cells are related to recurrent miscarriage.^{57,58} Therefore, testing for peripheral blood NK cells as a surrogate marker of the events at the maternal-fetal interface is inappropriate and should not be offered routinely in the investigation of couples with recurrent miscarriage.

It has been suggested that uNK cells may play a role in trophoblastic invasion and angiogenesis in addition to being an important component of the local maternal immune response to pathogens.⁵⁹ It should be noted that the largest study⁶⁰ examining the relationship between uNK cell numbers and future pregnancy outcome reported that raised uNK cell numbers in women with recurrent miscarriage was not associated with an increased risk of miscarriage. This remains a research field and testing for uNK cells should not be offered routinely in the investigation of recurrent miscarriage.

Cytokines are immune molecules that control both immune and other cells. Cytokine responses are generally characterised either as T-helper-1 (Th-1) type, with production of the pro-inflammatory cytokines interleukin 2, interferon and tumour necrosis factor alpha (TNF), or as T-helper-2 (Th-2) type, with production of the anti-inflammatory cytokines interleukins 4, 6 and 10. It has been suggested that normal pregnancy might be the result of a predominantly Th-2 cytokine response, whereas women with recurrent miscarriage have a bias towards mounting a Th-1 cytokine response.

A meta-analysis⁶¹ concluded that the available data are not consistent with more than modest associations between cytokine polymorphisms and recurrent miscarriage. Further research is required to assess the contribution that disordered cytokines make to recurrent miscarriage before routine cytokine tests can be introduced to clinical practice.

Evidence
level 2++

4.7 Infective agents

Any severe infection that leads to bacteraemia or viraemia can cause sporadic miscarriage. The role of infection in recurrent miscarriage is unclear. For an infective agent to be implicated in the aetiology of repeated pregnancy loss, it must be capable of persisting in the genital tract and avoiding detection, or must cause insufficient symptoms to disturb the woman. Toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes and listeria infections do not fulfil these criteria and routine TORCH screening should be abandoned.⁶²

Evidence
level 3

The presence of bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy has been reported as a risk factor for second-trimester miscarriage and preterm delivery,^{63,64} but the evidence for an association with first-trimester miscarriage is inconsistent.^{65,66} A randomised placebo-controlled trial⁶⁷ reported that treatment of bacterial vaginosis early in the second trimester with oral clindamycin significantly reduces the incidence of second-trimester miscarriage and preterm birth in the general population. There are no published data to assess the role of antibiotic therapy in women with a previous second-trimester miscarriage.

4.8 Inherited thrombophilic defects

Both inherited and acquired thrombophilias, including activated protein C resistance (most commonly due to factor V Leiden mutation), deficiencies of protein C/S and antithrombin III, hyperhomocysteinaemia and prothrombin gene mutation, are established causes of systemic thrombosis. In addition, inherited thrombophilias have been implicated as a possible cause in recurrent miscarriage and late pregnancy complications with the presumed mechanism being thrombosis of the uteroplacental circulation.

A meta-analysis⁶⁸ of pooled data from 31 retrospective studies suggested that the magnitude of the association between inherited thrombophilias and fetal loss varies according to type of fetal loss and type of thrombophilia. The association between thrombophilia and late pregnancy loss has been consistently stronger than for early pregnancy loss. In this meta-analysis, factor V Leiden was associated with recurrent first-trimester fetal loss (OR 2.01, 95% CI 1.13–3.58), recurrent fetal loss after 22 weeks (OR 7.83, 95% CI 2.83–21.67) and non-recurrent fetal loss after 19 weeks (OR 3.26, 95% CI 1.82–5.83). Activated protein C resistance was associated with recurrent first-trimester fetal loss (OR 3.48, 95% CI 1.58–7.69). Prothrombin gene mutation was associated with recurrent first-trimester fetal loss (OR 2.32, 95% CI 1.12–4.79), recurrent fetal loss before 25 weeks (OR 2.56, 95% CI 1.04–6.29) and late non-recurrent fetal loss (OR 2.3, 95% CI 1.09–4.87). Protein S deficiency was associated with recurrent fetal loss (OR 14, 95% CI 0.99–218) and non-recurrent fetal loss after 22 weeks (OR 7.39, 95% CI 1.28–42.83). Methylene tetrahydrofolate mutation and protein C and antithrombin deficiencies were not associated with fetal loss. However, since protein C and antithrombin III deficiencies are rare, the number of women included in the study was too small to show any difference in pregnancy outcome.

Evidence
level 2++

Similarly, another meta-analysis⁶⁹ of 16 case-control studies reported that carriers of factor V Leiden or prothrombin gene mutation have double the risk of experiencing recurrent miscarriage compared with women without these thrombophilic mutations.

Evidence
level 2++

Prospective data on the outcome of untreated pregnancies in women with hereditary thrombophilias are scarce. One small study⁷⁰ of six hereditary thrombophilias reported no adverse effects on the live birth rate of women with recurrent miscarriage. By contrast, two small prospective studies^{71,72} reported an increased risk of miscarriage in untreated pregnancies for women with recurrent miscarriage who carry the factor V Leiden mutation compared with those with a normal factor V genotype.

Evidence
level 2++

5. What are the recommended investigations of couples with recurrent first-trimester miscarriage and second-trimester miscarriage?

Women with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage should be looked after by a health professional with the necessary skills and expertise. Where available, this might be within a recurrent miscarriage clinic.



The loss of pregnancy at any stage can be a devastating experience and particular sensitivity is required in assessing and counselling couples with recurrent miscarriage. Ideally, the couple should be seen together at a dedicated recurrent miscarriage clinic and given accurate information to facilitate decision making about future pregnancies. Clearly written patient leaflets are recommended to provide written information that the couple can take home.

5.1 Antiphospholipid antibodies

All women with recurrent first-trimester miscarriage and all women with one or more second-trimester miscarriage should be screened before pregnancy for antiphospholipid antibodies.



To diagnose antiphospholipid syndrome it is mandatory that the woman has two positive tests at least 12 weeks apart for either lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies of immunoglobulin G and/or immunoglobulin M class present in a medium or high titre over 40 g/l or ml/l, or above the 99th percentile).

In the detection of lupus anticoagulant, the dilute Russell's viper venom time test together with a platelet neutralisation procedure is more sensitive and specific than either the activated partial thromboplastin time test or the kaolin clotting time test.³¹ Anticardiolipin antibodies are detected using a standardised enzyme-linked immunosorbent assay.

The detection of antiphospholipid antibodies is subject to considerable inter-laboratory variation.⁷³ This is a result of temporal fluctuation of antiphospholipid antibody titres in individual women, transient positivity secondary to infections, suboptimal sample collection and preparation and lack of standardisation of laboratory tests for their detection.

5.2 Karyotyping

Cytogenetic analysis should be performed on products of conception of the third and subsequent consecutive miscarriage(s).

D

Parental peripheral blood karyotyping of both partners should be performed in couples with recurrent miscarriage where testing of products of conception reports an unbalanced structural chromosomal abnormality.

D

Knowledge of the karyotype of the products of conception allows an informed prognosis for a future pregnancy outcome to be given. While a sporadic fetal chromosome abnormality is the most common cause of any single miscarriage, the risk of miscarriage as a result of fetal aneuploidy decreases with an increasing number of pregnancy losses.⁴¹ If the karyotype of the miscarried pregnancy is abnormal, there is a better prognosis for the next pregnancy.³⁹

Evidence
level 4

A Dutch study³⁸ reported that couples with balanced translocations have a low risk (0.8%) of pregnancies with an unbalanced karyotype surviving into the second trimester and that their chance of having a healthy child is 83%. A recent retrospective UK audit⁷⁴ of four UK centres over periods of 5–30 years reported that balanced translocations were found in 1.9% (406 of 20 432) of parents with recurrent miscarriage, but only four unbalanced translocations were found after referral for prenatal diagnosis because of balanced parental translocation ascertained for recurrent miscarriage. At an estimated cost of £3–4 million (the total cost of karyotyping 20 432 individuals calculated at £160–200 per karyotype), the data suggest that routine karyotyping of couples with recurrent miscarriage cannot be justified. Selective parental karyotyping may be more appropriate when an unbalanced chromosome abnormality is identified in the products of conception.

Evidence
level 3

5.3 Anatomical factors

All women with recurrent first-trimester miscarriage and all women with one or more second-trimester miscarriages should have a pelvic ultrasound to assess uterine anatomy.

✓

Suspected uterine anomalies may require further investigations to confirm the diagnosis, using hysteroscopy, laparoscopy or three-dimensional pelvic ultrasound.

✓

A review⁷⁵ of studies comparing the diagnostic accuracy of various imaging modalities has reported that two-dimensional ultrasound scanning and/or hysterosalpingography can be used as an initial screening test. Combined hysteroscopy and laparoscopy and possibly three-dimensional ultrasound scanning should be used for definitive diagnosis. The value of magnetic resonance imaging scanning remains undetermined.

Evidence
level 3

5.4 Thrombophilias

Women with second-trimester miscarriage should be screened for inherited thrombophilias including factor V Leiden, factor II (prothrombin) gene mutation and protein S.

D

A meta-analysis⁶⁸ of retrospective studies has reported a strong association between second-trimester miscarriage and inherited thrombophilias: factor V Leiden, factor II (prothrombin) gene mutation and protein S deficiency.

Evidence
level 2++

6. Treatment options for recurrent miscarriage

6.1 What are the treatment options for recurrent first trimester and second trimester miscarriage?

Women with recurrent miscarriage should be offered referral to a specialist clinic.



6.2 Antiphospholipid syndrome

Pregnant women with antiphospholipid syndrome should be considered for treatment with low-dose aspirin plus heparin to prevent further miscarriage.

B

A meta-analysis⁷⁶ of randomised controlled trials examined the outcomes of various treatments – including aspirin, steroids, intravenous globulin and heparin – given to improve pregnancy outcome of women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. This meta-analysis reported that the only treatment or treatment combination that leads to a significant increase in the live birth rate among women with antiphospholipid syndrome is aspirin plus unfractionated heparin. This treatment combination significantly reduces the miscarriage rate by 54% (aspirin plus unfractionated heparin compared with aspirin alone: RR 0.46, 95% CI 0.29–0.71).

Evidence
level 1+

Two small prospective studies^{77,78} reported no difference in efficacy and safety between unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin when combined with aspirin in the treatment of women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies.

Evidence
level 1+

The value of heparin has been questioned in two studies.^{79,80} However, there were methodological weaknesses in both demographic and laboratory entry criteria and time of randomisation.

There are no adverse fetal outcomes reported in the meta-analysis of randomised controlled trials of low-dose aspirin for the prevention of pre-eclampsia in pregnancy.⁸¹ Heparin does not cross the placenta and hence there is no potential to cause fetal haemorrhage or teratogenicity. Heparin can, however, be associated with maternal complications including bleeding, hypersensitivity reactions, heparin-induced thrombocytopenia and, when used long term, osteopenia and vertebral fractures. Two prospective studies^{82,83} have shown that the loss of bone mineral density at the lumbar spine associated with low-dose long-term heparin therapy is similar to that which occurs physiologically during normal pregnancy.

Evidence
level 2+

Low-molecular-weight heparin is as safe as unfractionated heparin and has potential advantages during pregnancy, since it causes less heparin-induced thrombocytopenia, can be administered once daily and is associated with a lower risk of heparin-induced osteoporosis.⁸⁴

Pregnancies associated with antiphospholipid antibodies treated with aspirin and heparin remain at high risk of complications during all three trimesters. Although aspirin plus heparin treatment substantially improves the live birth rate of women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies, these pregnancies remain at high risk of complications during all three trimesters, including repeated miscarriage, pre-eclampsia, fetal growth restriction and preterm birth;^{85,86} this necessitates careful antenatal surveillance.

Evidence
level 2+

Neither corticosteroids nor intravenous immunoglobulin therapy improve the live birth rate of women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies compared with other treatment modalities; their use may provoke significant maternal and fetal morbidity.

A

A meta-analysis⁷⁶ of randomised controlled trials reported that treating women who suffer recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies with corticosteroids during pregnancy does not improve the live birth rate compared with aspirin or aspirin plus heparin (prednisone and aspirin compared with placebo or aspirin alone: RR 0.85, 95% CI 0.53–1.36; and compared with heparin and aspirin: RR 1.17, 95% CI 0.47–2.93). Steroid therapy is associated with significant maternal and fetal morbidity.

Evidence
level 1+

A randomised controlled trial⁸⁷ reported that women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low-molecular-weight heparin plus aspirin had a higher rate of live births than those treated with intravenous immunoglobulin (RR 2.28, 95% CI 0.81–6.4). Similarly, another randomised controlled trial⁸⁸ reported that low-molecular-weight heparin plus aspirin resulted in a higher live birth rate than intravenous immunoglobulin in the treatment of women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (OR 1.80, 95% CI 1.14–2.84).

Evidence
level 1+

6.2 Genetic factors

The finding of an abnormal parental karyotype should prompt referral to a clinical geneticist.

D

Genetic counselling offers the couple a prognosis for the risk of future pregnancies with an unbalanced chromosome complement and the opportunity for familial chromosome studies.

Reproductive options in couples with chromosomal rearrangements include proceeding to a further natural pregnancy with or without a prenatal diagnosis test, gamete donation and adoption.

Preimplantation genetic diagnosis has been proposed as a treatment option for translocation carriers.^{89,90} Since preimplantation genetic diagnosis necessitates that the couple undergo in vitro fertilisation to produce embryos, couples with proven fertility need to be aware of the financial cost as well as implantation and live birth rates per cycle following in vitro fertilisation/preimplantation genetic diagnosis. Furthermore, they should be informed that they have a higher (50–70%) chance of a healthy live birth in future untreated pregnancies following natural conception^{37,38,91} than is currently achieved after preimplantation genetic diagnosis/in vitro fertilisation (approximately 30%).⁹²

Evidence
level 4

Preimplantation genetic screening with in vitro fertilisation treatment in women with unexplained recurrent miscarriage does not improve live birth rates.

C

Preimplantation genetic screening in conjunction with in vitro fertilisation has been advocated as a treatment option for women with recurrent miscarriage, the rationale being that the identification and transfer of what are thought to be genetically normal embryos will lead to a live birth. The live birth rate of women with unexplained recurrent miscarriage who conceive naturally is significantly higher than currently achieved after preimplantation genetic screening/in vitro fertilisation (20–30%).^{92–95}

Evidence
level 2+

6.3 Anatomical factors

6.3.1 Congenital uterine malformations

There is insufficient evidence to assess the effect of uterine septum resection in women with recurrent miscarriage and uterine septum to prevent further miscarriage.

C

There are no published randomised trials assessing the benefits of surgical correction of uterine abnormalities on pregnancy outcome. Open uterine surgery has never been assessed in prospective trials but is associated with postoperative infertility and carries a significant risk of uterine scar rupture during pregnancy.⁹⁶ These complications are less likely to occur after transcervical hysteroscopic resection of uterine septae; experience from case series appears promising.⁹⁷ However, before a clear judgement can be made, this procedure must be evaluated in a prospective controlled trial.

6.3.2 Cervical weakness and cervical cerclage

Cervical cerclage is associated with potential hazards related to the surgery and the risk of stimulating uterine contractions and hence should be considered only in women who are likely to benefit.

A

Women with a history of second-trimester miscarriage and suspected cervical weakness who have not undergone a history-indicated cerclage may be offered serial cervical sonographic surveillance.

B

In women with a singleton pregnancy and a history of one second-trimester miscarriage attributable to cervical factors, an ultrasound-indicated cerclage should be offered if a cervical length of 25 mm or less is detected by transvaginal scan before 24 weeks of gestation.

B

The role of cervical cerclage in the prevention of preterm birth has been examined in a recently published RCOG Green-top Guideline.⁹⁸ A Cochrane review⁹⁹ of four randomised controlled trials found no conclusive evidence that prophylactic cerclage reduces the risk of pregnancy loss and preterm delivery in women at risk of preterm birth or mid-trimester loss owing to cervical factors. Furthermore, the procedure was associated with a high risk of minor morbidity but no serious morbidity. A small reduction in deliveries before 33 weeks of gestation was noted in the largest trial.¹⁰⁰ The benefit was most marked in women with three or more second-trimester miscarriages or preterm births. However, there was no significant improvement in perinatal survival.

A short cervical length on transvaginal ultrasound during pregnancy may be useful in predicting preterm birth in some cases of suspected cervical weakness. A meta-analysis¹⁰¹ of individual patient-level data from four randomised controlled trials reported that in a subgroup analysis of women with singleton pregnancies, a short cervix (less than 25 mm) and previous second-trimester miscarriage, cerclage may reduce the incidence of preterm birth before 35 weeks of gestation (RR 0.57, 95% CI 0.33–99).

Evidence
level 1+

Transabdominal cerclage has been advocated as a treatment for second-trimester miscarriage and the prevention of early preterm labour in selected women with a previous failed transvaginal cerclage and/or a very short and scarred cervix.^{102–104} In the absence of any control groups, the reported improvement in pregnancy outcome is difficult to assess. A systematic review¹⁰⁵ compared abdominal with vaginal cerclage in women with failed vaginal cerclage in a previous pregnancy. This review concluded that abdominal cerclage may be associated with a lower risk of perinatal death or delivery before 24 weeks of gestation and a higher risk of serious operative complications. Whether to perform transabdominal cerclage before pregnancy or during pregnancy remains uncertain.¹⁰⁶

6.4 Endocrine factors

There is insufficient evidence to evaluate the effect of progesterone supplementation in pregnancy to prevent a miscarriage in women with recurrent miscarriage.

B

Progesterone is necessary for successful implantation and the maintenance of pregnancy. This benefit of progesterone could be explained by its immunomodulatory actions in inducing a pregnancy-protective shift from pro-inflammatory Th-1 cytokine responses to a more favourable anti-inflammatory Th-2 cytokine response.¹⁰⁷ A meta-analysis¹⁰⁸ to assess progesterone support for pregnancy showed that it did not reduce the sporadic miscarriage rate. However, in a subgroup analysis of trials involving women with recurrent miscarriage, progesterone treatment offered a statistically significant decrease in miscarriage rate compared with placebo or no treatment (OR 0.38, 95% CI 0.2–0.7). However, this meta-analysis was based on three small controlled studies, none of which detected a significant improvement in pregnancy outcome. A large multicentre study (PROMISE, <http://www.medscinet.net/promise>) is currently under way to assess the benefit of progesterone supplementation in women with unexplained recurrent miscarriage.

Evidence
level 1+

There is insufficient evidence to evaluate the effect of human chorionic gonadotrophin supplementation in pregnancy to prevent a miscarriage in women with recurrent miscarriage.

B

A multicentre placebo-controlled study of human chorionic gonadotrophin supplementation in early pregnancy failed to show any benefit in pregnancy outcome.¹⁰⁹ However, another small placebo-controlled study stated that the benefit of human chorionic gonadotrophin is confined to a small subgroup ($n = 23$) of women with recurrent miscarriage and oligomenorrhoea.¹¹⁰ Human chorionic gonadotrophin supplementation in early pregnancy should be used only in the context of randomised controlled trials.

Evidence
level 1+

Suppression of high luteinising hormone levels among ovulatory women with recurrent miscarriage and polycystic ovaries does not improve the live birth rate.

A

Luteinising hormone hypersecretion, a frequent feature of PCOS, has been reported as a risk factor for early pregnancy loss. A randomised controlled trial¹¹¹ has shown that pre-pregnancy pituitary suppression of luteinising hormone among ovulatory women with recurrent miscarriage and polycystic ovaries who hypersecrete luteinising hormone does not improve the live birth rate. Furthermore, the outcome of pregnancy without pituitary suppression is similar to that of women without raised luteinising hormone.

Evidence
level 1+

There is insufficient evidence to evaluate the effect of metformin supplementation in pregnancy to prevent a miscarriage in women with recurrent miscarriage.

C

The increased risk of miscarriage in women with PCOS has been attributed to insulin resistance and hyperinsulinaemia. However, a meta-analysis¹¹² of 17 randomised controlled trials of metformin, an insulin-sensitising agent, in women with PCOS and infertility showed that metformin has no effect on the sporadic miscarriage risk when administered pre-pregnancy.

Evidence
level 1++

Uncontrolled small studies¹¹³ have shown that use of metformin during pregnancy is associated with a reduction in the miscarriage rate in women with recurrent miscarriage and PCOS. However, there are no randomised controlled trials to assess the role of metformin in women with recurrent miscarriage.

6.5 Immunotherapy

Paternal cell immunisation, third-party donor leucocytes, trophoblast membranes and intravenous immunoglobulin in women with previous unexplained recurrent miscarriage does not improve the live birth rate.

A

A Cochrane systematic review¹¹⁴ has shown that the use of various forms of immunotherapy, including paternal cell immunisation, third-party donor leucocytes, trophoblast membranes and intravenous immunoglobulin, in women with unexplained recurrent miscarriage provides no significant beneficial effect over placebo in preventing further miscarriage. A 2010 meta-analysis¹¹⁵ confirmed this conclusion with respect to intravenous immunoglobulin. Moreover, immunotherapy is expensive and has potentially serious adverse effects including transfusion reaction, anaphylactic shock and hepatitis. The use of immunotherapy should no longer be offered to women with unexplained recurrent miscarriage.

Evidence
level 1++

There are no published data on the use of anti-TNF agents to improve pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. Furthermore, anti-TNF agents could potentially cause serious morbidity including lymphoma, granulomatous disease such as tuberculosis, demyelinating disease, congestive heart failure and syndromes similar to systemic lupus erythematosus.

Immune treatments should not be offered routinely to women with recurrent miscarriage outside formal research studies.

6.6 Inherited thrombophilias

There is insufficient evidence to evaluate the effect of heparin in pregnancy to prevent a miscarriage in women with recurrent first-trimester miscarriage associated with inherited thrombophilia.

C

Heparin therapy during pregnancy may improve the live birth rate of women with second-trimester miscarriage associated with inherited thrombophilias.

A

Women with known heritable thrombophilia are at an increased risk of venous thromboembolism. See RCOG Green-top Guideline No. 37a: *Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium*.¹¹⁶

The efficacy of thromboprophylaxis during pregnancy in women with recurrent first-trimester miscarriage who have inherited thrombophilias, but who are otherwise asymptomatic, has not been assessed in prospective randomised controlled trials. Cohort studies¹¹⁷⁻¹¹⁹ have suggested that heparin therapy may improve the live birth rate for these women.

Evidence
level 3

One prospective randomised trial¹²⁰ demonstrated the efficacy of the low-molecular-weight heparin enoxaparin for the treatment of women with a history of a single late miscarriage after 10 weeks of gestation who carry the factor V Leiden or prothrombin gene mutation or have protein S deficiency. The live birth rate of women treated with enoxaparin was 86% compared with 29% in women taking low-dose aspirin alone (OR 15.5, 95% CI 7–34).

Evidence
level 1+

6.7 Unexplained recurrent miscarriage

Women with unexplained recurrent miscarriage have an excellent prognosis for future pregnancy outcome without pharmacological intervention if offered supportive care alone in the setting of a dedicated early pregnancy assessment unit.

B

A significant proportion of cases of recurrent miscarriage remain unexplained despite detailed investigation. These women can be reassured that the prognosis for a successful future pregnancy with supportive care alone is in the region of 75%.^{6,121} However, the prognosis worsens with increasing maternal age and the number of previous miscarriages. The value of psychological support in improving pregnancy outcome has not been tested in the form of a randomised controlled trial. However, data from several non-randomised studies^{6,121,122} have suggested that attendance at a dedicated early pregnancy clinic has a beneficial effect, although the mechanism is unclear.

Evidence
level 2+

Aspirin alone or in combination with heparin is being prescribed for women with unexplained recurrent miscarriage, with the aim of improving pregnancy outcome. Two recent randomised controlled trials reported that neither of these interventions improves the live birth rate among women with unexplained recurrent miscarriage.^{123,124} However, it should be noted that both studies included a significant number of women with only two previous miscarriages (40% and 57% of the study population, respectively).

Evidence
level 1+

These data suggest that the use of empirical treatment in women with unexplained recurrent miscarriage is unnecessary and should be resisted. Furthermore, clinical evaluation of future treatments for recurrent miscarriage should be performed only in the context of randomised trials of sufficient power to determine efficacy.

7. Suggested audit topics

- Correct assessment and investigations of couples with recurrent miscarriage.
- Pregnancy outcome of women with recurrent miscarriage.

8. Future research

- The role of uterine NK cells and cytokines in recurrent miscarriage.
- The role of uterine septum resection in women with recurrent miscarriage and septate uterus.
- Thromboprophylaxis in women with thrombophilia and recurrent first-trimester miscarriage.
- Progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage.
- Metformin treatment in women with recurrent miscarriage and insulin resistance.

References

1. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990;336:673–5.
2. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:240–6.
3. Nybo Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708–12.
4. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989;299:541–5.
5. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002;17:1649–56.
6. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387–9.
7. Lindbohm ML, Sallmén M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 Suppl 2:84–96.
8. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:182–8.
9. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000–2009 update. *Food Chem Toxicol* 2010;48:2549–76.
10. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 2002;37:87–92.
11. Marcus M, McChesney R, Golden A, Landrigan P. Video display terminals and miscarriage. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55:84–8, 105.
12. Shuhaiber S, Koren G. Occupational exposure to inhaled anaesthetic. Is it a concern for pregnant women? *Can Fam Physician* 2000;46:2391–2.
13. McGregor DG. Occupational exposure to trace concentrations of waste anesthetic gases. *Mayo Clin Proc* 2000;75:273–7.
14. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644–6.
15. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90:714–26.
16. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94:290–5.
17. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
19. Lyden TW, Vogt E, Ng AK, Johnson PM, Rote NS. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast. *J Reprod Immunol* 1992;22:1–14.
20. Di Simon N, De Carolis S, Lanzzone A, Ronsisvalle E, Giannice R, Caruso A. In vitro effect of antiphospholipid antibody-containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone-dependent human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells. *Placenta* 1995;16:75–83.
21. Stoecker ZM, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6464–7.
22. Katsuragawa H, Kanzaki H, Inoue T, Hirano T, Mori T, Rote NS. Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion. *Biol Reprod* 1997;56:50–8.
23. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:23–30.
24. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus* 2003;12:535–8.
25. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:829–34.
26. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41:179–86.
27. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1403–6.
28. Bose P, Black S, Kadyrov M, Bartz C, Shlebak A, Regan L, et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2125–31.
29. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Vince G. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol* 2004;104:354–61.
30. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004;10:1222–6.
31. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta-2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001–5.
32. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RE, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369–73.
33. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical association. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:909–13.
34. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301–4.
35. de Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990;5:519–28.
36. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328–32.
37. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006;21:1076–82.
38. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ* 2006;332:759–63. Erratum in: *BMJ* 2006;332:1012.
39. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:678–82.
40. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17:446–51.
41. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;73:300–4.

42. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-74.
43. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:162-6.
44. Acién P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997;12:1372-6.
45. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2001;98:1099-103.
46. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33:100-4.
47. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988;319:1617-23.
48. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-8.
49. Bussen S, Sütterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1999;14:18-20.
50. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG* 2000;107:1471-9.
51. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1583-6.
52. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000;15:1637-9.
53. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612-5.
54. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487-90.
55. Cocksedge KA, Saravelos SH, Wang Q, Tuckerman E, Laird SM, Li TC. Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? *Hum Reprod* 2008;23:797-802.
56. Moffett A, Regan L, Braude P. Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ* 2004;329:1283-5.
57. Wold AS, Arici A. Natural killer cells and reproductive failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:237-41.
58. Rai R, Sacks G, Trew G. Natural killer cells and reproductive failure – theory, practice and prejudice. *Hum Reprod* 2005;20:1123-6.
59. Le Bouteiller P, Piccinni MP. Human NK cells in pregnant uterus: why there? *Am J Reprod Immunol* 2008;59:401-6.
60. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2007;22:2208-13.
61. Bombell S, McGuire W. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:147-54.
62. Regan L, Jivraj S. Infection and pregnancy loss. In: MacLean AB, Regan L, Carrington D, editors. *Infection and pregnancy*. London: RCOG Press; 2001. p. 291-304.
63. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994;308:295-8.
64. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:375-90.
65. Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robinson D. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996;11:1575-8.
66. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 1999;319:220-3.
67. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:983-8.
68. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-8.
69. 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;164:558-63.
70. Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa I, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;78:58-62.
71. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage – prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002;17:442-5.
72. Jivraj S, Makris M, Saravelos S, Li TC. Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. *BJOG* 2009;116:995-8.
73. Robert JM, Macara LM, Chalmers EA, Smith GC. Inter-assay variation in antiphospholipid antibody testing. *BJOG* 2002;109:348-9.
74. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG* 2010;117:885-8.
75. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14:415-29.
76. 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.
77. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005;83:684-90.
78. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:729-34.
79. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408-13.
80. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-87.
81. Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, King JE. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004659.
82. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Doré C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod* 1999;14:2876-80.
83. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod* 2004;19:1211-4.

84. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401–7.
85. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:102–7.
86. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614–20.
97. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48:728–31.
88. Dendrinis S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:223–5.
89. Ogilvie CM, Braude P, Scriven PN. Successful pregnancy outcomes after preimplantation genetic diagnosis (PGD) for carriers of chromosome translocations. *Hum Fertil (Camb)* 2001;4:168–71.
90. Scriven PN, Flint FA, Braude PR, Ogilvie CM. Robertsonian translocations – reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2001;16:2267–73.
91. Regan L, Rai R, Backos M, El Gaddal S. Recurrent miscarriage and parental karyotype abnormalities: prevalence and future pregnancy outcome. Abstracts of the 17th Annual Meeting of the ESHRE, Lausanne, Switzerland 2001. *Hum Reprod* 2001;16 Suppl 1:177–8.
92. Lalioti MD. Can preimplantation genetic diagnosis overcome recurrent pregnancy failure? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:199–204.
93. Platteau P, Staessen C, Michiels A, Van Steirteghem A, Liebaers I, Devroey P. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005;83:393–7.
94. Munné S, Chen S, Fischer J, Colls P, Zheng X, Stevens J, et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005;84:331–5.
95. Garrisi JG, Colls P, Ferry KM, Zheng X, Garrisi MG, Munné S. Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2009;92:288–95.
96. Jacobsen LJ, DeCherney A. Results of conventional and hysteroscopic surgery. *Hum Reprod* 1997;12:1376–81.
97. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1–14.
98. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cervical cerclage. Green-top Guideline No. 60. London: RCOG; 2011.
99. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials. *Obstet Gynecol* 2003;102:621–7. Erratum in: *Obstet Gynecol* 2004;103:201.
100. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:516–23.
101. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106:181–9.
102. Gibb DM, Salaria DA. Transabdominal cervicoisthmic cerclage in the management of recurrent second trimester miscarriage and preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:802–6.
103. Anthony GS, Walker RG, Cameron AD, Price JL, Walker JJ, Calder AA. Transabdominal cervico-isthmic cerclage in the management of cervical incompetence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:127–30.
104. Debbs RH, DeLa Vega GA, Pearson S, Sehdev H, Marchiano D, Ludmir J. Transabdominal cerclage after comprehensive evaluation of women with previous unsuccessful transvaginal cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:317.e1–4.
105. Zaveri V, Aghajafari F, Amankwah K, Hannah M. Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:868–72.
106. Thuesen LL, Diness BR, Langhoff-Roos J. Pre-pregnancy transabdominal cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:483–6.
107. Raghupathy R, Al-Mutawa E, Al-Azemi M, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *J Reprod Immunol* 2009;80:91–9.
108. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003511.
109. Harrison RF. Human chorionic gonadotrophin (hCG) in the management of recurrent abortion; results of a multi-centre placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;47:175–9.
110. Quenby S, Farquharson RG. Human chorionic gonadotropin supplementation in recurring pregnancy loss: a controlled trial. *Fertil Steril* 1994;62:708–10.
111. Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *BMJ* 1996;312:1508–11.
112. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009;92:1646–58.
113. Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524–9.
114. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000112.
115. Stephenson MD, Kuttah WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2010;25:2203–9.
116. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium*. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2009 [http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/reducing-risk-of-thrombosis-green-top37a].
117. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1:433–8.
118. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J; LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005;3:227–9.
119. Ogueh O, Chen MF, Spurl G, Benjamin A. Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:247–53.
120. Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695–9.
121. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2868–71.

122. Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage – outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:320–2.
123. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586–96.
124. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al.; Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162–7.

Appendix

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
1++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a very low risk of bias 1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a low risk of bias 1– Meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a high risk of bias 2++ High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal 2+ Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal 2– Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal 3 Non-analytical studies, e.g. case reports, case series 4 Expert opinion	A At least one meta-analysis, systematic review or randomised controlled trial rated as 1++ and directly applicable to the target population; or A systematic review of randomised controlled trials or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results B A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+ C A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++ D Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+ Good practice point  Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by:

Professor L Regan FRCOG, Miss M Backos MRCOG, and Dr R Rai MRCOG, London

and peer-reviewed by: RCOG Consumers' Forum; The Miscarriage Association; Royal College of Midwives; Dr A Eapen, Research Registrar in Gynaecology, Keele University, Stoke on Trent; Mr RG Farquharson FRCOG, Liverpool; Mr DI Fraser MRCOG, Norwich; Professor M Greaves MBChB, MD, FRCPath, FRCP, University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland; Mr D Jurkovic FRCOG, London; Professor T Li FRCOG, Sheffield; Professor SM Quenby FRCOG, Warwick; Ms MS To MRCOG, London.

Guideline Committee lead reviewers were Dr J Shillito MRCOG, Leeds and Dr SK Surendran FRCOG, London.

Conflicts of interest: none declared.

The final version is the responsibility of the Guidelines Committee of the RCOG.

The guideline review process will commence in 2014 unless evidence requires earlier review.

DISCLAIMER

The British Society of Gynaecological Endoscopists produces guidelines as an educational aid to good clinical practice. They present recognised methods and techniques of clinical practice, based on published evidence, for consideration by gynaecologists and other relevant health professionals. The ultimate judgement regarding a particular clinical procedure or treatment plan must be made by the doctor or other attendant in the light of clinical data presented by the patient and the diagnostic and treatment options available. This means that BSGE guidelines are unlike protocols or guidelines issued by employers, not being intended to be prescriptive directions defining a single course of management. Departure from the local prescriptive protocols or guidelines should be fully documented in the patient's case notes at the time the relevant decision is taken.

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists produces guidelines as an educational aid to good clinical practice. They present recognised methods and techniques of clinical practice, based on published evidence, for consideration by obstetricians and gynaecologists and other relevant health professionals. The ultimate judgement regarding a particular clinical procedure or treatment plan must be made by the doctor or other attendant in the light of clinical data presented by the patient and the diagnostic and treatment options available. This means that RCOG guidelines are unlike protocols or guidelines issued by employers, as they are not intended to be prescriptive directions defining a single course of management. Departure from the local prescriptive protocols or guidelines should be fully documented in the patient's case notes at the time the relevant decision is taken.



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists

Bringing to life the best in women's health care

Guía de práctica clínica No. 17

Abril 2011

Investigación y tratamiento de parejas con pérdida gestacional recurrente durante el primer y segundo trimestre del embarazo



NHS Evidence
accredited provider

NHS Evidence - provided by NICE
www.evidence.nhs.uk

Investigación y tratamiento de parejas con pérdida gestacional recurrente durante el primer y segundo trimestre del embarazo

Tercera edición de esta guía de actuación, publicada en el año 1998 y posteriormente en el 2003 bajo el título *The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage*.

1. Finalidad y ámbito

La finalidad de esta guía de práctica clínica es proporcionar orientación en la investigación y tratamiento de parejas con tres o más pérdidas gestacionales durante el primer trimestre del embarazo o más de una durante el segundo trimestre.

2. Introducción y antecedentes

El aborto natural se define como la interrupción espontánea del embarazo antes de que el feto sea viable. Por tanto este término comprende todas las pérdidas gestacionales desde el momento de la concepción hasta las 24 semanas de embarazo. Hay que señalar que pocos niños sobreviven al nacer antes de la 24 semana de gestación, a pesar de los avances en los cuidados neonatales.

La pérdida gestacional recurrente, definida como la interrupción involuntaria de tres o más embarazos consecutivos, afecta al 1% de las parejas que intentan concebir¹. Se ha estimado que entre el 1 y el 2% de las interrupciones involuntarias del embarazo se producen antes de la semana 24 de gestación.²

3. Identificación y análisis de las pruebas

Realizamos una búsqueda de ensayos controlados aleatorizados de relevancia, evaluaciones sistemáticas y metanálisis en la Biblioteca Cochrane y en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados. Así mismo, se llevó a cabo una búsqueda en Medline desde 1966 hasta 2010. La última búsqueda se realizó en noviembre de 2010. También se buscaron resúmenes y actas de congresos de relevancia.

Se buscaron términos usando la destacada base de datos de la *Medical Subject Headings* (por sus siglas en inglés MeSH), incluyendo todas las subsecciones. Esto se llevó a cabo combinando las búsquedas con palabras clave tales como «humano», «mujer», «embarazo», «aborto», «pérdida gestacional», «habitual» «recurrente», «pruebas controladas aleatorizadas» y «metanálisis».

Las definiciones de los tipos de prueba usados en esta guía de actuación proceden del sistema de calificación del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (por sus siglas en inglés SIGN). Donde ha sido posible, se han basado en las recomendaciones y se han vinculado de forma explícita a las pruebas que los apoyan. Se destacan las áreas en las que existe carencia de pruebas y se anotan como «ejemplos de buena praxis».

4. Factores de riesgo asociados a la pérdida gestacional recurrente

¿Cuáles son las causas de la pérdida gestacional recurrente durante el primer y el segundo trimestre del embarazo?

4.1 Factores epidemiológicos

La edad de la mujer y el número de pérdidas gestacionales previas son dos factores de riesgo independientes en posteriores abortos espontáneos. La edad cada vez mayor de la madre se asocia con un descenso tanto en la calidad como en la cantidad de los ovocitos restantes. Un amplio estudio prospectivo de enlace de registros^{3,4} presenta que el riesgo de aborto espontáneo en relación con la edad es: desde 12 a 19 años el 13%, desde 20 a 24 años el 11%, desde 25 a 29 años el 12%, desde 30 a 34 años el 15%, desde 35 a 39 años el 25%, desde 40 a 44 años el 51%, y $\geq$ de 45 años el 93%. La edad cada vez mayor del padre se ha identificado también como uno de los factores de riesgo del aborto espontáneo. Este riesgo es mayor entre parejas en las que la mujer es $\geq$ 35 años de edad y el varón es $\geq$ 40 años de edad.⁵

Los antecedentes reproductivos previos son indicadores independientes en el resultado de futuros embarazos. El riesgo de posteriores abortos espontáneos se incrementa tras cada pérdida gestacional y se eleva casi al 40% tras tres pérdidas gestacionales consecutivas y la prognosis empeora con el aumento de la edad materna^{3,4} Un parto en el que el recién nacido vive no excluye a la mujer de padecer pérdidas gestacionales recurrentes.⁶

Las pruebas sobre los factores de riesgo por causas medioambientales se basan principalmente en datos que estudian a mujeres con pérdidas gestacionales esporádicas. Los resultados son contradictorios y sesgados debido a las dificultades en el control de factores de confusión y a la inexactitud de los datos de exposición y cuantificación de las dosis de toxinas. El consumo de cigarrillos y de cafeína por parte la madre está asociado a un incremento del riesgo de aborto espontáneo de manera proporcional a la dosis consumida. Sin embargo, los datos actuales de los que se disponen son insuficientes para confirmar esta relación.⁷⁻⁹ El consumo de alcohol en grandes cantidades es tóxico para el embrión y el feto. Incluso el consumo moderado de cinco o más unidades de alcohol por semana¹ puede incrementar el riesgo de aborto espontáneo.¹⁰ Trabajar con o usar terminales de vídeo no incrementa el riesgo de aborto espontáneo.¹¹ Los datos que existen sobre el efecto de los gases anestésicos en el personal de quirófano son contradictorios.^{12,13}

Recientes estudios retrospectivos muestran que la obesidad incrementa el riesgo tanto de abortos espontáneos recurrentes como de abortos esporádicos.¹⁴⁻¹⁶

4.2 Síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico es la causa tratable más importante de pérdida gestacional recurrente. El síndrome antifosfolipídico se refiere a la asociación entre anticuerpos antifosfolipídico, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipínico, anticuerpos anti-Beta2 glicoproteína I y anticuerpos anti-Beta2 glicoproteína I, y el desenlace adverso del embarazo producido por la trombosis vascular.^{17,18}

Se incluyen entre los desenlaces adversos del embarazo:

1 Gobierno de España. Ministerio de empleo y Seguridad Social. Disponible en línea: http://www.seg-social.es/ism/gsanitaria_es/ilustr_capitulo13/cap13_4_alcohol.htm
<http://www.guiasalud.es/egpc/ictus/completa/documentos/apartado06/tabla5.pdf>

- tres o más pérdidas gestacionales consecutivas antes de la 10.^a semana de gestación
- una o más pérdidas del feto morfológicamente normal después de la 10.^a semana de gestación
- uno o más partos prematuros antes de la semana 34.^a de gestación debido a enfermedad de la placenta.

Los mecanismos por los cuales los anticuerpos antifosfolipídico causan la morbilidad en el embarazo incluyen: la inhibición de la función trofoblástica y la diferenciación,^{19–23} la activación de vías complementarias en la interfase materno fetal derivando en una respuesta inflamatoria local²⁴ y, en etapas avanzadas del embarazo, trombosis vascular en circulación útero-placentaria.^{25–27} Estudios «in vitro» muestran que el efecto de anticuerpos antifosfolipídicos en la función trofoblástica^{28,29} y la activación del complemento³⁰ queda contrarrestado por la heparina.

Los anticuerpos antifosfolipídico están presentes en el 15% de las mujeres con pérdida gestacional recurrente.³¹ Por comparación, la prevalencia de anticuerpos antifosfolipídico en mujeres con antecedentes obstétricos de bajo riesgo es menos del 2%.^{32, 33} Hay informes de que la tasa de partos en la que los bebés nacen vivos en mujeres con pérdida gestacional recurrente asociada con los anticuerpos antifosfolipídico, que no han sido tratadas farmacológicamente, es menor del 10%.³⁴

4.3 Factores genéticos

4.3.1 Reorganización cromosómica de los progenitores

Aproximadamente, entre un 2 y un 5% de las parejas con pérdida gestacional recurrente, uno de los miembros de la pareja es portador de un desequilibrio cromosómico: el más común es la translocación equilibrada o translocación robertsoniana.^{35–38}

A pesar de que los portadores de una translocación recíproca son, de manera habitual, fenotípicamente normales, sus embarazos tienen un alto riesgo de pérdida gestacional y podrían resultar en un nacimiento vivo pero con malformaciones congénitas múltiples y/o discapacidad mental secundaria debido a una organización cromosómica desequilibrada. El riesgo de pérdida gestacional está influido por el tamaño y el contenido genético de la reorganización de los segmentos cromosómicos.

4.3.2 Anomalías cromosómicas del embrión

En parejas con pérdida gestacional recurrente, las anomalías cromosómicas del embrión tienen una incidencia en posteriores pérdidas gestacionales de entre el 30 y el 57%^{39,40}. El riesgo de pérdida gestacional, como consecuencia de las anomalías cromosómicas del embrión, se incrementan a medida que aumenta la edad de la madre. Así pues, es importante señalar que el riesgo de aborto euploide aumenta a medida que aumenta el número de pérdidas gestacionales.^{40,41}

4.4 Factores anatómicos.

4.4.1 Malformaciones congénitas uterinas

La incidencia exacta en la pérdida gestacional recurrente de las anomalías congénitas no está plenamente definida, ya que la prevalencia y las implicaciones reproductivas de las anomalías uterinas en la población general son desconocidas. La prevalencia descrita en la población que sufre anomalías uterinas en pérdidas gestacionales recurrente varía entre el 1,8% y el 37,6%.^{42, 43} Esta variabilidad refleja las diferencias de criterio

y de técnicas empleadas para el diagnóstico así como el hecho de que los estudios disponibles incluyen mujeres con dos, tres o más pérdidas gestacionales, tanto en el primer como en el segundo trimestre de gestación. La frecuencia de las malformaciones uterinas parece más elevada en mujeres con pérdidas gestacionales durante el segundo trimestre de gestación en comparación con las mujeres que sufren pérdidas gestacionales en el primer trimestre de gestación. Sin embargo, esto puede estar relacionado con el cuello uterino incompetente que se asocia con frecuencia con las malformaciones uterinas.⁴⁴ Se ha demostrado que las mujeres con útero arcuato tienen una mayor tendencia a la pérdida gestacional durante el segundo trimestre, mientras que las mujeres con el útero subsepto sufren la pérdida gestacional, con más probabilidad durante el primer trimestre.⁴⁵

Un análisis retrospectivo de la actuación llevada a cabo en mujeres con anomalías uterinas que no habían recibido tratamiento indica que estas mujeres experimentan altos índices de pérdida gestacional y parto prematuro, con un índice de partos a término de solo el 50%.⁴² Sin embargo, los estudios retrospectivos son sesgados en relación a la selección de los pacientes y hasta que no haya datos prospectivos bien controlados, la implicación de las anomalías uterinas en la pérdida gestacional recurrente seguirá siendo discutibles.

4.4.2 Cuello uterino incompetente

El cuello uterino incompetente es una causa reconocida de pérdida gestacional durante el segundo trimestre pero se desconoce la incidencia real, ya que el diagnóstico es clínico.

No existe una prueba objetiva satisfactoria que pueda identificar a mujeres con cuello uterino incompetente a no ser que se encuentren en estado de gestación. El diagnóstico se basa habitualmente en un historial de pérdida gestacional durante el segundo trimestre del embarazo precedido por la ruptura espontánea de las membranas o la dilatación cervical indolora.

4.5 Factores endocrinos

Las alteraciones endocrinológicas sistémicas de la madre, como la diabetes mellitus y las enfermedades tiroideas, se asocian con la pérdida gestacional. Las mujeres con diabetes, que muestran altos niveles de hemoglobina A1c durante el primer trimestre del embarazo, son más vulnerables ante las pérdidas gestacionales y las malformaciones fetales.⁴⁶ Sin embargo, la diabetes mellitus bien controlada no supone un factor de riesgo para la pérdida gestacional recurrente ni se trata como una disfunción tiroidea.^{47,48} La prevalencia de la diabetes mellitus y de la disfunción tiroidea en mujeres que sufren pérdidas gestacionales recurrentes es similar a la que muestra la población general.^{49,50}

Los anticuerpos antitiroideos se asocian a la pérdida gestacional recurrente. Sin embargo, un estudio de casos y controles⁵¹ de 1998 muestra que las mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes no tienen mayor probabilidad de tener anticuerpos antitiroideos circulantes que aquellas mujeres que no los tienen. Un solo estudio prospectivo⁵² muestra que la presencia de anticuerpos antitiroideos en mujeres eutiroideas con antecedentes de pérdidas gestacionales recurrente, no afecta al desenlace de futuras gestaciones.

Nivel de
evidencia 3

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) se ha relacionado con un incremento de riesgo de pérdida gestacional pero el mecanismo no está claro. La morfología del ovario poliquístico, los altos niveles séricos de la hormona luteinizante o los altos niveles séricos de la testosterona, no predicen, a pesar de los marcadores de SOPQ, un incremento en el riesgo de futuras pérdidas gestacionales entre las mujeres fértiles con un historial de pérdidas gestacionales recurrentes que conciben de manera espontánea.⁵³ El incremento del riesgo de pérdida gestacional en mujeres con SOPQ se ha atribuido recientemente a la resistencia a insulina, la hiperinsulinemia y la hiperandrogenemia.

La prevalencia de la insulinoresistencia se incrementa en mujeres con pérdida gestacional recurrente en comparación con los controles fértiles equivalentes⁵⁴ Parece ser que un elevado **índice de andrógenos libres es un factor de pronóstico para posteriores pérdidas gestacionales** en mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes.⁵⁵

4.6 Factores inmunitarios

No hay una clara evidencia que sostenga la hipótesis de la incompatibilidad de los antígenos leucocitarios humanos entre la pareja, la ausencia de anticuerpos leucocito tóxicos de la madre o la ausencia de anticuerpos bloqueantes de la madre. Por consiguiente, esta prueba no debería ofrecerse, de manera sistemática, a parejas con pérdida gestacional recurrente

Se pueden encontrar células Natural killer (por sus siglas en inglés NK) en sangre periférica y en la mucosa uterina. Las células NK de la sangre periférica son funcional y fenotípicamente diferentes de las células Natural killer del útero (por sus siglas en inglés NKu).⁵⁶ No existe una evidencia clara de la relación entre las células NK de la sangre periférica con la pérdida gestacional recurrente gestacional recurrente.^{57,58} Por lo tanto, la evaluación de las células NK en sangre periférica como marcador indirecto en los casos de interfase maternofoetal es inadecuada y no debería ofrecerse de manera sistemática a las parejas con pérdida gestacional recurrente que están siendo objeto del estudio.

Se ha indicado que las células NK uterinas pueden jugar un papel importante en la invasión trofoblástica y en la angiogénesis además de ser un componente muy importante de la respuesta inmunitaria local de la madre a los patógenos.⁵⁹ Debería resaltarse que el estudio más amplio⁶⁰ que estudia la relación entre el número de células NK uterinas y el desenlace de futuras gestaciones mostró que el elevado número de células NK uterinas en mujeres con pérdida gestacional recurrente no se asoció con un aumento del riesgo de sufrir una pérdida gestacional. Esto reafirma la idea de que el estudio y evaluación de las células NK uterinas no debería ofrecerse de manera sistemática en la investigación de la pérdida gestacional recurrente.

Las citoquinas son moléculas inmunorreguladoras que controlan tanto a las células del sistema inmunológico como a otros tipos de células. La respuesta de la citoquina se caracteriza generalmente bien como la del tipo T Helper-1 (Th1), con producción de citoquina pro inflamatoria 2 interferón y factor de necrosis tumoral alfa (por sus siglas en inglés TNF), o como la de linfocitos tipo T-helper-2 (Th2) con producción de citoquina anti inflamatoria 4,6 y 10. Se indica que una gestación normal podría ser el resultado de una respuesta a la citoquina Th2 predominante, mientras que las mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes tienen una tendencia a una respuesta creciente a la citoquina Th1.

Un metanálisis⁶¹ concluyó que los datos disponibles solo tienen una modesta consistencia en cuanto a la asociación del polimorfismo de las citoquinas y la pérdida gestacional recurrente. Será necesario llevar a cabo más investigaciones para establecer la contribución que las citoquinas modificadas realizan en la pérdida gestacional recurrente antes de introducir pruebas rutinarias de estudio de citoquinas en la práctica clínica.

Nivel de
evidencia
2++

4.7 .Agentes Patógenos

Cualquier infección grave que derive en una bacteriemia o en una viremia puede causar pérdidas gestacionales de manera esporádica. No está claro que papel cumple la infección en las pérdidas gestacionales recurrentes. Un agente infeccioso implicado en la etiología de abortos involuntarios repetidos puede hacerse persistente en el tracto vaginal sin que sea detectado, o puede no provocar los síntomas suficientes como para causar molestias en la mujer. La toxoplasmosis, la rubéola, el citomegalovirus, el herpes y la listeria no cumplen con estos criterios y se debe abandonar la prueba de TORCH sistemática⁶².

Nivel de
evidencia
3

La presencia de vaginosis bacteriana durante el primer trimestre del embarazo se describe como un factor de riesgo de aborto involuntario en el segundo trimestre del embarazo, y de parto prematuro,^{63,64} pero no hay evidencias consistentes para asociarla con la pérdida gestacional en el primer trimestre.^{65,66} Un ensayo controlado aleatorizado con placebo⁶⁷ muestra que el tratamiento de la vaginosis bacteriana con clindamicina por vía oral, en un estadio temprano del segundo trimestre del embarazo, reduce de manera significativa la pérdida gestacional durante el segundo trimestre del embarazo y el parto prematuro en la población general. No hay datos publicados que determinen el papel del tratamiento con antibióticos en mujeres con un historial previo de pérdida gestacional durante el segundo trimestre del embarazo.

4.8 Defectos trombofílicos hereditarios

Tanto la trombofilia hereditaria como la adquirida, incluida la resistencia a la proteína C activada (que comúnmente se debe a la mutación genética del Factor V Leiden), las deficiencias de la proteína C y S y de la antitrombina III, la hiperhomocisteinemia y la mutación del gen de la protrombina son causas demostradas de la trombosis sistémica. Además, las trombofilias hereditarias se han relacionado como posibles causas de pérdida gestacional recurrente y de complicaciones en la última etapa del embarazo causada por la trombosis de la circulación útero-placentaria.

Un metanálisis⁶⁸ de un conjunto de datos de 31 estudios retrospectivos sugiere que la magnitud de la asociación entre la trombofilia hereditaria y la pérdida fetal varía dependiendo del tipo de pérdida fetal y el tipo de trombofilia. Por lo tanto, es más clara la asociación entre la trombofilia y la pérdida gestacional en la última etapa del embarazo que en las de la primera etapa del embarazo. La asociación entre trombofilia y pérdida gestacional en la última etapa del embarazo es mayor que en la pérdida gestacional durante la primera fase del embarazo. En este metanálisis el factor V Leiden se asoció con: la pérdida fetal recurrente durante el primer trimestre del embarazo (OR 2,01, 95% CI 1,13–3,58), la pérdida fetal recurrente tras la 22^a semana de gestación (OR 7,83, 95% CI 2,83–21,67) y con la pérdida fetal no recurrente tras la 19^a semana de gestación (OR 3,26, 95% CI 1,82–5,83). La resistencia a la proteína C activada se asoció a la pérdida fetal recurrente durante el primer trimestre del embarazo (OR 3,48, 95% CI 1,58–7,69). La mutación genética de la protrombina se asoció con la pérdida fetal recurrente durante el primer trimestre del embarazo (OR 2,32, 95% CI 1,12–4,79), con la pérdida fetal recurrente previa a las 25^a semanas de gestación (OR 2,56, 95% CI 1,04–6,29) y pérdida fetal no recurrente posterior (OR 23, 95% CI 1,09–4,87). La deficiencia de proteína S se asoció con la pérdida fetal recurrente (OR 14,95 CI 0,99–218) y con la pérdida fetal no recurrente tras la 22^a semana del embarazo (OR 7,39, 95% CI 1,28–42,83). La mutación de la

Nivel de evidencia
2++

metilenotetrahidrofolato y la deficiencia de proteína C y de antitrombina no se asociaron con la pérdida fetal. Sin embargo y debido a que las deficiencias de proteína C y de antitrombina III son muy poco frecuentes, el número de mujeres que se incluyeron en este estudio fue excesivamente pequeño para demostrar alguna diferencia en el desarrollo del embarazo.

De igual forma, otro metanálisis⁶⁹ de 16 estudios de casos y controles mostraron que las portadoras del factor V Leiden o de una mutación genética de la protrombina tienen el doble de riesgo de padecer pérdidas gestacionales recurrentes en comparación con mujeres que no sufren estas mutaciones trombofílicas. Son escasos los datos prospectivos del desarrollo gestacional en mujeres con trombofilia hereditaria que no han sido tratadas. Un estudio⁷⁰ de seis casos de trombofilia hereditaria muestra que esta no tiene efectos nocivos en la tasas de nacimientos vivos en mujeres con pérdida gestacional recurrente.

Nivel de
evidencia
2++

Sin embargo, dos estudios prospectivos^{71,72} muestran un incremento en el riesgo de pérdida gestacional en mujeres con pérdida gestacional recurrente, para embarazos que no están en tratamiento y que son portadoras de la mutación del factor V Leiden, en comparación con un genotipo normal del factor V.

Nivel de
evidencia 2+

5. ¿Qué estudios se recomiendan para las parejas con pérdida gestacional recurrente durante el primer y el segundo trimestre del embarazo?

Las mujeres con pérdida gestacional recurrente durante el primer y segundo trimestre del embarazo deberían ser tratadas por un profesional que tenga la especialización y la experiencia necesarias. Si fuera posible este tratamiento debería llevarse a cabo en una clínica especializada en pérdidas gestacionales recurrentes



La pérdida gestacional en cualquier fase puede ser una experiencia desoladora y se requiere de una sensibilidad especial para asesorar y aconsejar a parejas con pérdida gestacional recurrente. Lo ideal sería visitar a ambos miembros de la pareja juntos en una clínica especializada en pérdidas gestacionales recurrentes y darles información precisa para facilitarles la toma de decisiones acerca de futuros embarazos. Es recomendable proporcionarles folletos informativos que estén redactados con claridad y que la pareja pueda llevárselos a casa.

5.1 Anticuerpos antifosfolipídicos

Todas las mujeres con pérdida gestacional recurrente durante el primer trimestre del embarazo y todas las mujeres con una o más pérdidas gestacionales durante el segundo trimestre del embarazo deberían realizarse las pruebas pertinentes para detectar la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.



Para diagnosticar un síndrome antifosfolipídico es preceptivo que la mujer tenga dos pruebas positivas en al menos 12 semanas además de, o bien, anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina de la

inmunoglobulina G y/o M presentes en niveles medios o altos superiores a 40 g/l o ml/l, o por encima del percentil 99.

En caso de que se detecte anticoagulante lúpico, el test de tiempo de dilución de la víbora de Russel junto con un procedimiento de neutralización plaquetaria es más sensible y específico que el test de tromboplastina parcial activado o que el test de tiempo de coagulación con caolín.³¹ Los anticuerpos anticardiolipina se detectan usando la prueba estandarizada de ensayo inmuno-enzimático ligado a enzimas (ELISA).

La detección de anticuerpos antifosfolípido está siendo objeto de un considerable coeficiente de variación (CV) interlaboratorio.⁷³ Esto es el resultado de una variación temporal en los títulos de anticuerpos antifosfolípido en determinadas mujeres, respuesta transitoria secundaria a las infecciones, obtención de muestras y preparación marginales y una falta de pruebas de laboratorio estandarizadas para su detección

5.2 Cariotipado

El análisis citogenético se debe realizar en el producto de la concepción de la tercera pérdidas gestacionales y subsiguientes consecutivas.



Se debe realizar un cariotipado de sangre periférica parental de ambos progenitores en parejas con pérdida gestacional recurrente en las que las pruebas de productos de la concepción informan de una desigual anormalidad cromosómica estructural.



Conocer el cariotipado de los productos de la concepción permitirá dar un pronóstico fundado para el desarrollo de futuras gestaciones. Mientras que la alteración cromosómica fetal esporádica es la causa más común de una única pérdida gestacional, el riesgo de pérdida gestacional como resultado de una aneuploidia se reduce con el aumento del número de pérdidas gestacionales.⁴¹ Si el cariotipado del aborto espontáneo es anormal, hay un mejor pronóstico para futuros embarazos.³⁹

Nivel de
evidencia 4

Un estudio holandés³⁸ informó de que las parejas con translocaciones equilibradas tienen un riesgo bajo (0,8%) de embarazos con cariotipado desequilibrado que supere el primer trimestre del embarazo con unas posibilidades del 83% de tener un bebé sano. Una revisión retrospectiva reciente en el Reino Unido⁷⁴ de cuatro centros de este país en periodos de entre 5–30 años mostró que la translocación equilibrada se encontraba en el 1,9% (406 de 20 432) de los padres con pérdida gestacional recurrente, pero solo se encontraron cuatro casos con translocación equilibrada transferidos para que se les realizara un diagnóstico prenatal para determinar la translocación equilibrada parental en pérdidas gestacionales recurrentes. Los datos sugieren que, a un coste de entre 3 y 4 millones de libras (coste total calculado del cariotipado a 20 432 individuos a un coste de entre 160 a 200 libras por individuo) no justifica la prueba del cariotipado en parejas con pérdida gestacional recurrente. Un cariotipado selectivo parental sería más adecuado cuando se identificara una anormalidad cromosómica en los productos de la concepción.

Nivel de
evidencia 3

5.3 Factores anatómicos

Sería aconsejable que todas las mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes durante el primer trimestre del embarazo y todas las mujeres con una o más pérdidas gestacionales durante el segundo trimestre se sometieran a una ecografía pélvica para examinar la anatomía uterina.



Cualquier sospecha de anomalía en el útero podría requerir que se realizarán más estudios para confirmar el diagnóstico por medio de histeroscopia, laparoscopia o de ecografía pélvica tridimensional.



Un análisis⁷⁵ de estudios que comparan la exactitud de diferentes modalidades de diagnóstico por imagen muestra que la ultrasonografía médica y/o la histerosalpingografía se pueden usar como pruebas previas de cribado. Para dar un diagnóstico definitivo se debería usar en combinación la histeroscopia, la laparoscopia y posiblemente la ultrasonografía médica. El valor de la resonancia magnética no está determinado

Nivel de
evidencia 3

5.4 Trombofilias

Las mujeres con pérdidas gestacionales durante el segundo trimestre deberán realizarse las pruebas correspondientes para trombofilias hereditarias, que consisten en factor V Leiden, la mutación genética del factor II (protrombina) y la proteína S.



Un metanálisis retrospectivo muestra una sólida asociación entre la pérdida gestacional en el segundo trimestre y las trombofilias hereditarias: factor V Leiden, la mutación genética del factor II y una deficiencia de proteína S.

Nivel de
evidencia 3

6. Opciones de tratamiento para la pérdida gestacional recurrente

6.1 *¿Cuáles son las opciones de tratamiento para la pérdida gestacional recurrente durante el primer y segundo trimestre del embarazo?*

Se propondrá a las mujeres con pérdida gestacional recurrente su transferencia a un médico especialista.



6.2 Síndrome antifosfolipídico

Se estudiará la conveniencia de que las gestantes que padezcan síndrome antifosfolipídico sean tratadas con dosis bajas de aspirina más heparina para prevenir futuras pérdidas gestacionales.



Un metanálisis⁷⁶ de pruebas controladas aleatorias examinó el desenlace de varios tratamientos incluyendo: aspirina, esteroides, globulina intravenosa y heparina, administrados a mujeres con pérdida gestacional recurrente asociada con anticuerpos antifosfolipídico para mejorar el desarrollo de la gestación. Este metanálisis mostró que el único tratamiento o tratamientos combinados que llevan a un incremento significativo de la tasas de nacimientos vivos entre mujeres con síndrome antifosfolipídico, es la aspirina en combinación con la heparina no fraccionada. Este tratamiento combinado reduce la tasa de pérdida gestacional de manera significativa, hasta el 54% (aspirina en combinación con heparina no fraccionada en comparación con el tratamiento solo con aspirina: RR 0,46, 95% CI 0,29–0,71).

Nivel de
evidencia 1+

Dos pequeños estudios prospectivos^{77,78} mostraron que no había diferencia de eficacia ni de seguridad entre la heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular cuando se combinan con la aspirina para el tratamiento en mujeres con pérdida gestacional recurrente asociada con anticuerpos antifosfolipídicos.

Nivel de
evidencia 1+

Se ha cuestionado el valor de la heparina en dos estudios.^{79,80} Sin embargo estos estudios mostraban ciertas debilidades en la metodología, tanto como en el criterio de inclusión demográfica y de laboratorio como en los tiempos de asignación aleatoria.

En el metanálisis de pruebas controladas aleatorias y a dosis bajas de aspirina para la prevención de la preeclampsia, en el embarazo, no se han descrito desarrollos fetales adversos.⁸¹ La heparina no atraviesa la barrera placentaria por lo cual no hay riesgo potencial de que provoque hemorragia o teratogenicidad. Sin embargo se puede asociar la heparina con complicaciones maternas como por ejemplo: hemorragias, hipersensibilidad, trombocitopenia inducida por la heparina, y si se usa durante periodos prolongados de tiempo, osteopenia y fracturas vertebrales. Dos estudios prospectivos^{82,83} muestran que la pérdida de densidad mineral ósea en la espina lumbar se asocia con dosis bajas, pero administrada durante periodos prolongados de tiempo, de un tratamiento con heparina es similar a la fisiológica durante un embarazo normal.

Nivel de
evidencia 2+

La heparina de bajo peso molecular es tan segura como la heparina no fraccionada y tiene ventajas potenciales durante el embarazo, debido a que produce menos trombocitopenia inducida por la heparina, se puede administrar una dosis diaria y se asocia con un menor riesgo de osteoporosis inducida por la heparina.⁸⁴

Las gestaciones asociadas con anticuerpos antifosfolipídico tratadas con aspirina y heparina siguen teniendo un alto riesgo de complicaciones gestacionales durante los tres trimestres del embarazo. Aunque el tratamiento de aspirina más heparina incrementa sensiblemente las tasas de nacimientos vivos en mujeres con pérdida gestacional recurrente asociada con anticuerpos antifosfolipídico, estos embarazos entrañan un alto riesgo de complicaciones durante los tres trimestres de embarazo, incluyendo pérdidas gestacionales repetidas, preeclampsia, anomalías del crecimiento fetal y parto prematuro^{85,86} y necesitan un cuidadoso seguimiento prenatal.

Nivel de
evidencia 2+

Ni el tratamiento con corticosteroides ni con inmunoglobulina intravenosa incrementan la tasa de nacimientos vivos, en mujeres con pérdida gestacional recurrente asociada con anticuerpos antifosfolipídico en comparación con otros tratamientos: su uso puede provocar una morbilidad significativa en la madre y en el feto.

A

Un metanálisis⁷⁶ de pruebas controladas aleatorias mostró que poner un tratamiento con corticosteroides durante el embarazo a mujeres con pérdida gestacional recurrente asociada con anticuerpos antifosfolipídico no incrementa la tasa de nacimientos vivos en comparación con el tratamiento con aspirina o con aspirina más heparina (prednisona y aspirina comparado con placebo o solo aspirina: RR 0,85, 95% CI 0,53–1,36 y comparado con aspirina y heparina: RR 1,17, 95% CI 0,47–2,93). La terapia con esteroides está asociada con una significativa morbilidad materno-fetal.

Nivel de
evidencia 1+

Una prueba aleatoria controlada⁸⁷ mostró que las mujeres con pérdida gestacional recurrente asociada a anticuerpos antifosfolipídico en tratamiento con heparina de bajo peso molecular más aspirina tenían una tasa de recién nacidos vivos más elevada que las tratadas con inmunoglobulina intravenosa (RR 2,28, 95% CI 0,81–6,4). Igualmente, otro ensayo controlado aleatorizado⁸⁸ mostró que en el tratamiento de mujeres con pérdida gestacional recurrente, la heparina de bajo peso molecular más aspirina daba lugar a una tasa de nacimientos vivos más elevada que la inmunoglobulina intravenosa asociada con anticuerpos antifosfolipídico (OR 1,80, 95% CI 1,14–2,84).

Nivel de
evidencia 1+

6.2 Factores genéticos

Un resultado anormal del cariotipo de los progenitores motivaría la remisión a un especialista en genética clínica.

D

El asesoramiento genético ofrece a la pareja un pronóstico del riesgo en futuros embarazos con una dotación cromosómica anormal y la oportunidad de realizar estudios cromosómicos familiares.

Las parejas con translocación cromosómica pueden optar por otro embarazo natural con o sin análisis previo prenatal, o la donación de gametos o la adopción.

El diagnóstico genético preimplantación es una opción de tratamiento para portadores de una translocación.^{89,90} Debido a que el diagnóstico genético preimplantación necesita que la pareja se someta a una fertilización «in vitro» para la producción de embriones, hay que advertir a las parejas, cuya fertilidad está comprobada, del coste económico de este tratamiento, así como de las tasas de implantación y nacimientos vivos por ciclo tras la fertilización «in vitro»/diagnóstico genético preimplantación. Además, habría que informales de que tendrían más posibilidades de tener un bebé sano en futuros embarazos sin

Nivel de
evidencia 4

tratamiento (50–70%) por concepción natural^{37,38,91} que el que se obtiene actualmente tras la fertilización “in vitro”/diagnóstico genético preimplantación (aproximadamente el 30%).⁹²

Las pruebas de preimplantación genética con tratamiento de fertilización in vitro en mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes sin causa aparente no incrementa la tasa de partos vivos



La detección genética de preimplantación junto con la fertilización «in vitro» se defiende como una opción de tratamiento para mujeres con pérdida gestacional recurrente, en base a que la identificación y transferencia de los embriones que se suponen normales finalizarán en un nacimiento vivo. La tasa de nacimientos vivos en mujeres con pérdida gestacional recurrente idiopática y que conciben de manera natural es significativamente más elevada que la que se obtiene actualmente tras la fertilización in vitro/diagnóstico genético preimplantación.(20–30%).^{92–95}

Nivel de
evidencia 2+

6.3 Factores anatómicos

6.3.1 malformaciones congénitas uterinas

No hay pruebas suficientes para establecer la eficacia de la resección del septo uterino en mujeres con pérdida gestacional recurrente y septo uterino en la prevención de futuras pérdidas gestacionales.



No hay ensayos aleatorizados publicados que apoyen que una corrección quirúrgica de las anomalías en el útero beneficie el desarrollo de la gestación. La cirugía abierta del útero no se ha evaluado nunca en ensayos prospectivos pero se asocia con infertilidad posoperatoria y conlleva un elevado riesgo de que se produzca una ruptura de la cicatriz del útero durante el embarazo.⁹⁶ Tras varios casos de intervenciones en este sentido, que parecen prometedoras, La aparición de estas complicaciones es menos probable tras una resección endometrial histerostópica transcervical del septo uterino, según la alentadora experiencia.⁹⁷ de varios casos Sin embargo, antes de afirmar la eficacia de este tratamiento, hay que evaluar este procedimiento con una prueba controlada aleatoria.

6.3.2 Cuello uterino incompetente y cerclaje cervical

El cerclaje cervical se asocia con riesgos potenciales relacionados con la cirugía y el riesgo de estimular las contracciones uterinas, por lo cual solo debería considerarse para mujeres con probabilidades de beneficiarse de esta actuación procedimiento



Podría ofrecerse a las mujeres con un historial de pérdida gestacional durante el segundo trimestre del embarazo y posible cuello uterino incompetente, que no han tenido una indicación de cerclaje cervical, un seguimiento ultrasonográfico pautado del cuello del útero.

B

En mujeres con embarazo de feto único y un historial de pérdida gestacional durante el segundo trimestre del embarazo atribuible a factores cervicales, deberá aconsejarse un cerclaje guiado por ecografía si se detecta una longitud cervical de 25mm o menos mediante ecografía transvaginal antes de las 24 semanas de gestación.

B

El papel del cerclaje cervical en la prevención del parto prematuro se ha examinado en una RCOG Green-top Guideline publicada recientemente.⁹⁸ Una revisión de cuatro pruebas controladas aleatorizadas de la biblioteca Cochrane⁹⁹ no encontró evidencias concluyentes de que el cerclaje profiláctico redujera el riesgo de pérdida gestacional ni del parto prematuro en mujeres con riesgo de parto prematuro o pérdida gestacional en el segundo trimestre debido a factores cervicales. Además, el proceso se asocio con un alto riesgo de morbilidad leve y no con un riesgo elevado de alta morbilidad. En un ensayo más amplio se resalta una pequeña reducción en los partos antes de la 33ª semana de gestación¹⁰⁰. La ventaja era más notable en mujeres con tres o más pérdidas gestacionales durante el segundo trimestre del embarazo o con partos prematuros. Sin embargo, no había una mejora significativa en la supervivencia perinatal.

Una longitud cervical pequeña, detectada por medio de ecografía durante el embarazo, puede ser útil para pronosticar un parto prematuro en ciertos casos en los que se sospecha que hay un cuello cervical incompetente. Un metanálisis¹⁰¹ a partir de datos de pacientes individuales tomados de cuatro pruebas controladas aleatorizadas muestran que en un subgrupo de análisis de mujeres con embarazos de un solo feto, un cérvix corto (de menos de 25 mm) que hayan tenido pérdidas gestacionales recurrentes durante el segundo trimestre en gestaciones previas, el cerclaje podría reducir la incidencia de parto prematuro anterior a la 35ª semana de gestación (RR 0.57, 95% CI 0.33–99).

Nivel de
evidencia 1+

Se ha defendido el cerclaje transabdominal como tratamiento para pérdidas gestacionales durante el segundo trimestre del embarazo y como prevención del parto prematuro, en una selección de mujeres con fracaso previo en el tratamiento con cerclaje transvaginal y/o un cérvix corto o dañado.¹⁰²⁻¹⁰⁴ En ausencia de grupos de control, es difícil evaluar la mejora descrita en el resultado de la gestación. Un análisis sistemático¹⁰⁵ comparó el cerclaje abdominal y vaginal en mujeres con fracaso del cerclaje vaginal en gestaciones previas. Este estudio concluyó que el cerclaje abdominal podría asociarse con un menor riesgo de muerte perinatal o de parto antes de la 24ª semana de gestación y con un alto riesgo de complicaciones postoperatorias. Queda sin aclarar si el cerclaje transabdominal debería realizarse antes o durante la gestación.¹⁰⁶

6.4 Factores endocrinos

No hay suficientes evidencias para evaluar el efecto del aporte suplementario de progesterona en el periodo de gestación para prevenir la pérdida gestacional en mujeres con pérdida gestacional recurrente.

No hay suficientes evidencias para evaluar el efecto del aporte suplementario de progesterona en el periodo de gestación para prevenir la pérdida gestacional en mujeres con pérdida gestacional recurrente.

B

Se necesita la progesterona para el éxito de la implantación y de la consecución de la gestación. Los beneficios de la progesterona se explican por su acción inmunomoduladora que induce un cambio protector de la gestación cambiando las respuesta preinflamatoria de las citoquinas Th1 a una respuesta antiinflamatoria de la citoquina Th2.¹⁰⁷ Un metanálisis¹⁰⁸ para evidenciar el apoyo de la progesterona en la gestación mostró que reduce la tasa de pérdida gestacional esporádica. Sin embargo, en un subgrupo de estudio de análisis en mujeres con pérdida gestacional recurrente, el tratamiento con progesterona sugirió una disminución estadísticamente significativa en la tasa de pérdidas gestacionales en comparación con el placebo o con la ausencia de tratamiento (OR 0,38, 95% CI 0,2–0,7). Aunque este metanálisis estaba basado en tres estudios de control, en ninguno de ellos se detectó una mejoría significativa en el desarrollo de la gestación. Actualmente, un estudio multicentro (PROMISE, <http://www.medscinet.net/promise>) se está llevando a cabo para evidenciar los beneficios del aporte suplementario de progesterona en mujeres con pérdida gestacional recurrente inexplicable.

Nivel de
evidencia 1+

No hay suficientes evidencias para evaluar el efecto del aporte suplementario de gonadotropina coriónica humana en el periodo de gestación para prevenir la pérdida gestacional en mujeres con pérdida gestacional recurrente.

B

Un estudio multicentro controlado con placebo del aporte suplementario de gonadotropina coriónica humana en estadios tempranos de la gestación no ha mostrado ningún beneficio en el desarrollo de la gestación.¹⁰⁹ Por otro lado otro estudio controlado con placebo establece que los beneficios de la gonadotropina coriónica humana se limitan a un subgrupo pequeño (n = 23) de mujeres con pérdida gestacional recurrente y oligomenorrea¹¹⁰. El tratamiento con gonadotropina coriónica humana en estadios tempranos del embarazo solo debe realizarse en un contexto de estudios controlados aleatorizados.

Nivel de
evidencia 1+

La supresión de los altos niveles de la hormona luteinizante entre las mujeres fértiles con pérdida gestacional recurrente y ovarios poliquísticos no incrementa la tasa de nacimientos vivos

A

La hipersecreción de hormona luteinizante, característica frecuente del SOPQ, se ha reseñado como un factor de riesgo para la pérdida gestacional en estadios tempranos de la gestación. Un estudio controlado aleatorizado¹¹¹ muestra que la supresión de la hormona luteinizante de la glándula pituitaria i en la gestación entre mujeres fértiles con pérdida gestacional recurrente y ovarios poliquísticos con hipersecreción de hormona luteinizante no mejora la tasa de nacimientos vivos. Además el desarrollo de la gestación sin supresión de la pituitaria es similar al de las mujeres que no tiene un incremento de la hormona luteinizante.

Nivel de
evidencia 1+

No hay suficientes evidencias para evaluar el efecto del aporte suplementario de metformina en el periodo de gestación para prevenir la pérdida gestacional en mujeres con pérdida gestacional recurrente.

C

El incremento en el riesgo de pérdida gestacional en mujeres con SOPQ se atribuye a la resistencia a la insulina y a la hiperinsulinemia. Sin embargo un metanálisis¹¹² en 17 estudios de control aleatorizados de metformina se muestra que un agente sensibilizador a la insulina en mujeres con SOPQ e infertilidad no tiene ningún efecto en la pérdida gestacional esporádica cuando se administra durante la gestación.

Pequeños estudios no controlados¹¹³ muestran que el uso de la metformina durante la gestación se asocia con una reducción de la tasa de pérdida gestacional en mujeres con pérdida gestacional recurrente y SOPQ. Sin embargo no hay ensayos de control aleatorizados que evidencien el papel de la metformina en mujeres con pérdida gestacional recurrente.

6.5 Inmunoterapia

La inmunización de las células parentales, la donación de leucocitos por parte de terceras personas, las membranas trofoblásticas y la inmunoglobulina intravenosa en mujeres que han tenido con anterioridad pérdida gestacional recurrente idiopática no incrementa la tasa de nacimientos vivos

A

Una evaluación sistemática de la Cochrane¹¹⁴ muestra que el uso de diversas formas de inmunoterapia, incluyendo la inmunización de las células parentales, la donación de leucocitos por parte de terceras personas, las membranas trofoblásticas y la inmunoglobulina intravenosa en mujeres con pérdida gestacional recurrente idiopática no proporciona un beneficio significativo en comparación con el placebo para la prevención de futuras pérdidas gestacionales. Un metanálisis realizado en el año 2010¹¹⁵ confirmó esta conclusión con respecto a la inmunoglobulina intravenosa. Además, la inmunoterapia tiene un alto coste y tiene graves efectos secundarios potenciales, entre los que se incluyen reacciones a la transfusión, el shock anafiláctico y la hepatitis. Por lo tanto no debería ofrecerse el uso de la inmunoterapia a mujeres con pérdida gestacional recurrente idiopática.

Nivel de
evidencia 1++

No hay datos publicados acerca del uso de anti-TNF para mejorar el desarrollo de la gestación en mujeres con pérdida gestacional recurrente. Además, los anti-TNF podrían causar potencialmente una grave morbilidad, incluyendo el linfoma, enfermedades granulomatosas como la tuberculosis, enfermedades desmielinizantes, el fallo cardíaco congestivo y otros síndromes similares al lupus eritematoso sistémico.

Los tratamientos inmunitarios no deberían ofrecerse de manera sistemática a mujeres con pérdida gestacional recurrente, fuera de estudios de investigación formales.

6.6 Trombofilia hereditaria

No hay evidencias suficientes para evaluar el efecto de la heparina en la gestación, con el fin de prevenir la pérdida gestacional en mujeres con pérdida gestacional durante el primer trimestre de la gestación asociada a la trombofilia hereditaria.

C

El tratamiento con heparina durante la gestación puede incrementar la tasa de nacimientos vivos en mujeres con pérdida gestacional durante el segundo trimestre de gestación asociada a la trombofilia hereditaria.

A

Las mujeres con diagnóstico positivo de trombofilia hereditaria tienen un incremento en el riesgo de padecer tromboembolismo venoso. Ver RCOG Green-top Guideline No. 37a: Reducción del riesgo de trombosis y embolismo durante la gestación y el puerperio.¹¹⁶

La eficacia de la trombopprofilaxis durante la gestación en mujeres con pérdida gestacional recurrente durante el primer trimestre de gestación y trombofilia hereditaria asintomática, no ha sido evaluada en estudios de control aleatorizados prospectivos. Estudios de cohortes^{117–119} sugieren que el tratamiento con heparina puede incrementar la tasas de nacimientos vivos en estas mujeres. Las mujeres con diagnóstico positivo de trombofilia hereditaria tienen un incremento en el riesgo de padecer tromboembolismo venoso. Ver RCOG Green-top Guideline No. 37a: Reducción del riesgo de trombosis y embolismo durante la gestación y el puerperio.¹¹⁶

Nivel de
evidencia 3

Un estudio aleatorizado prospectivo¹²⁰ demostró la eficacia de la heparina de bajo peso molecular enoxaparina para el tratamiento de mujeres con un historial de una única pérdida gestacional tardía tras 10 semanas de gestación y que son portadoras del factor V Leiden o que tienen una mutación genética de la protrombina o una deficiencia de proteína S. La tasa de nacimientos vivos en mujeres tratadas con enoxaparina era del 86% comparadas con el 29% en mujeres que solo tomaban bajas dosis de aspirina (OR 15,5%, 95% CI 7-34).

Nivel de
evidencia 1+

6.7 Pérdida gestacional recurrente idiopática

Las mujeres con pérdida gestacional recurrente idiopática tienen una excelente prognosis para el desarrollo de futuras gestaciones sin intervención farmacológica, si se les ofrece exclusivamente cuidados complementarios en una unidad especializada en evaluaciones tempranas de la gestación.

B

Una proporción significativa de casos de pérdida gestacional recurrente tiene causa idiopáticas a pesar de la investigación minuciosa. Se puede asegurar a estas mujeres que la prognosis para el éxito de futuras gestaciones, solo con cuidados complementarios esta en torno al 75%.^{6,121} Sin embargo la prognosis empeora con la edad maternal y con el número de pérdidas gestacionales previas. El valor del apoyo psicológico en la mejora del desarrollo de las gestaciones no se ha comprobado en forma de estudio de control aleatorizado. A pesar de ello, los datos de varios estudios no aleatorizados^{6,121,122} sugieren que asistir a una unidad especializada en gestaciones tempranas tiene un efecto beneficioso, aunque el mecanismo no esté claro.

Nivel de
evidencia 2+

Se prescribe solo aspirina o en combinación con heparina, para mujeres con pérdida gestacional recurrente idiopática con el propósito de incrementar las posibilidades del desarrollo gestacional. Dos estudios de control aleatorizados recientes muestran que ninguna de estas intervenciones incrementan la tasa de nacimientos vivos entre las mujeres con pérdida gestacional recurrente idiopática.^{123,124} Sin embargo, debería señalarse que en ambos estudios se incluyeron un número significativo de mujeres con solo dos pérdidas gestacionales previas (40% y 57% de la población objeto del estudio respectivamente).

Nivel de
evidencia 1+

Estos datos sugieren que el uso de tratamientos empíricos en mujeres con pérdida gestacional recurrente idiopática es innecesario y debería evitarse. Además, solo se deben realizar evaluaciones clínicas de futuros tratamientos para la pérdida gestacional recurrente en un contexto de estudios aleatorizados con suficiente importancia para determinar la eficacia.

7. Temas de verificación sugeridos

- Correcta investigación e identificación de las parejas con pérdida gestacional recurrente.
- Desarrollo de la gestación de las mujeres con pérdida gestacional recurrente.

8. Futuras investigaciones

- Papel de las células NK uterinas y de las citoquinas en la pérdida gestacional recurrente.
- Papel de la resección del septo uterino en mujeres con pérdida gestacional recurrente y útero subsepto.
- Trombopprofilaxis en mujeres con trombofilia y pérdida gestacional recurrente durante el primer trimestre de gestación
- Tratamiento con progesterona en mujeres con pérdida gestacional recurrente idiopático
- Tratamiento con metformina en mujeres con pérdida gestacional recurrente y resistencia a la insulina.

Bibliografia

1. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990;336:673–5.
2. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:240–6.
3. Nybo Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708–12.
4. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989;299:541–5.
5. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002;17:1649–56.
6. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387–9.
7. Lindbohm ML, Sallmén M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 Suppl 2:84–96.
8. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:182–8.
9. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000–2009 update. *Food Chem Toxicol* 2010;48:2549–76.
10. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 2002;37:87–92.
11. Marcus M, McChesney R, Golden A, Landrigan P. Video display terminals and miscarriage. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55:84–8, 105.
12. Shuhaiber S, Koren G. Occupational exposure to inhaled anaesthetic. Is it a concern for pregnant women? *Can Fam Physician* 2000;46:2391–2.
13. McGregor DG. Occupational exposure to trace concentrations of waste anesthetic gases. *Mayo Clin Proc* 2000;75:273–7.
14. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644–6.
15. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90:714–26.
16. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94:290–5.
17. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
19. Lyden TW, Vogt E, Ng AK, Johnson PM, Rote NS. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast. *J Reprod Immunol* 1992;22:1–14.
20. Di Simon N, De Carolis S, Lanzzone A, Ronsisvalle E, Giannice R, Caruso A. In vitro effect of antiphospholipid antibody-containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone-dependent human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells. *Placenta* 1995;16:75–83.
21. Stoege ZM, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6464–7.
22. Katsuragawa H, Kanzaki H, Inoue T, Hirano T, Mori T, Rote NS. Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion. *Biol Reprod* 1997;56:50–8.
23. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:23–30.
24. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus* 2003;12:535–8.
25. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:829–34.
26. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41:179–86.
27. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1403–6.
28. Bose P, Black S, Kadyrov M, Bartz C, Shlebak A, Regan L, et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2125–31.
29. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Vince G. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol* 2004;104:354–61.
30. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004;10:1222–6.
31. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta-2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001–5.
32. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369–73.
33. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical association. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:909–13.
34. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301–4.
35. de Brackeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990;5:519–28.
36. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328–32.
37. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006;21:1076–82.
38. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ* 2006;332:759–63. Erratum in: *BMJ* 2006; 332:1012.
39. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiah S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:678–82.
40. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17:446–51.
41. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;73:300–4.

42. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161–74.
43. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:162–6.
44. Acién P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997;12:1372–6.
45. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2001;98:1099–103.
46. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33:100–4.
47. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988;319:1617–23.
48. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63–8.
49. Bussen S, Sütterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1999;14:18–20.
50. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG* 2000;107:1471–9.
51. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1583–6.
52. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000;15:1637–9.
53. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612–5.
54. Craig LB, Ke RW, Kuttah WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487–90.
55. Cocksedge KA, Saravolos SH, Wang Q, Tuckerman E, Laird SM, Li TC. Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? *Hum Reprod* 2008;23:797–802.
56. Moffett A, Regan L, Braude P. Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ* 2004;329:1283–5.
57. Wold AS, Arici A. Natural killer cells and reproductive failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:237–41.
58. Rai R, Sacks G, Trew G. Natural killer cells and reproductive failure – theory, practice and prejudice. *Hum Reprod* 2005;20:1123–6.
59. Le Bouteiller P, Piccinni MP. Human NK cells in pregnant uterus: why there? *Am J Reprod Immunol* 2008;59:401–6.
60. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2007;22:2208–13.
61. Bombell S, McGuire W. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:147–54.
62. Regan L, Jivraj S. Infection and pregnancy loss. In: MacLean AB, Regan L, Carrington D, editors. *Infection and pregnancy*. London: RCOG Press; 2001. p. 291–304.
63. Hay PE, Lamont RE, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994;308:295–8.
64. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:375–90.
65. Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robinson D. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996;11:1575–8.
66. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 1999;319:220–3.
67. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:983–8.
68. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901–8.
69. 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;164:558–63.
70. Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa I, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;78:58–62.
71. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage – prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002;17:442–5.
72. Jivraj S, Makris M, Saravolos S, Li TC. Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. *BJOG* 2009;116:995–8.
73. Robert JM, Macara LM, Chalmers EA, Smith GC. Inter-assay variation in antiphospholipid antibody testing. *BJOG* 2002;109:348–9.
74. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG* 2010;117:885–8.
75. Saravolos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14:415–29.
76. 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.
77. Noble LS, Kuttah WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005;83:684–90.
78. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:729–34.
79. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408–13.
80. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279–87.
81. Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004659.
82. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Doré C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod* 1999;14:2876–80.
83. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod* 2004;19:1211–4.

84. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401–7.
85. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:102–7.
86. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614–20.
97. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48:728–31.
88. Dendrinis S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:223–5.
89. Ogilvie CM, Braude P, Scriven PN. Successful pregnancy outcomes after preimplantation genetic diagnosis (PGD) for carriers of chromosome translocations. *Hum Fertil (Camb)* 2001;4:168–71.
90. Scriven PN, Flinter FA, Braude PR, Ogilvie CM. Robertsonian translocations – reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2001;16:2267–73.
91. Regan L, Rai R, Backos M, El Gaddal S. Recurrent miscarriage and parental karyotype abnormalities: prevalence and future pregnancy outcome. Abstracts of the 17th Annual Meeting of the ESHRE, Lausanne, Switzerland 2001. *Hum Reprod* 2001;16 Suppl 1:177–8.
92. Lalioti MD. Can preimplantation genetic diagnosis overcome recurrent pregnancy failure? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:199–204.
93. Platteau P, Staessen C, Michiels A, Van Steirteghem A, Liebaers I, Devroey P. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005;83:393–7.
94. Munné S, Chen S, Fischer J, Colls P, Zheng X, Stevens J, et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005;84:331–5.
95. Garrisi JG, Colls P, Ferry KM, Zheng X, Garrisi MG, Munné S. Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2009;92:288–95.
96. Jacobsen IJ, DeCherney A. Results of conventional and hysteroscopic surgery. *Hum Reprod* 1997;12:1376–81.
97. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1–14.
98. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cervical cerclage. Green-top Guideline No. 60. London: RCOG; 2011.
99. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials. *Obstet Gynecol* 2003;102:621–7. Erratum in: *Obstet Gynecol* 2004;103:201.
100. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:516–23.
101. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106:181–9.
102. Gibb DM, Salari DA. Transabdominal cervicoisthmic cerclage in the management of recurrent second trimester miscarriage and preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:802–6.
103. Anthony GS, Walker RG, Cameron AD, Price JL, Walker JJ, Calder AA. Transabdominal cervico-isthmic cerclage in the management of cervical incompetence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:127–30.
104. Debbs RH, DeLa Vega GA, Pearson S, Sehdev H, Marchiano D, Ludmir J. Transabdominal cerclage after comprehensive evaluation of women with previous unsuccessful transvaginal cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:317.e1–4.
105. Zaveri V, Aghajafari F, Amankwah K, Hannah M. Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:868–72.
106. Thuesen LL, Diness BR, Langhoff-Roos J. Pre-pregnancy transabdominal cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:483–6.
107. Raghupathy R, Al-Mutawa E, Al-Azemi M, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *J Reprod Immunol* 2009;80:91–9.
108. Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003511.
109. Harrison RF. Human chorionic gonadotrophin (hCG) in the management of recurrent abortion; results of a multi-centre placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;47:175–9.
110. Quenby S, Farquharson RG. Human chorionic gonadotropin supplementation in recurring pregnancy loss: a controlled trial. *Fertil Steril* 1994;62:708–10.
111. Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *BMJ* 1996;312:1508–11.
112. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009;92:1646–58.
113. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524–9.
114. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000112.
115. Stephenson MD, Kuttah WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2010;25:2203–9.
116. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2009 [<http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/reducing-risk-of-thrombosis-greentop37a>].
117. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1:433–8.
118. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J; LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005;3:227–9.
119. Ogueh O, Chen MF, Spurll G, Benjamin A. Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:247–53.
120. Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffer M, et al. Low-molecular weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695–9.
121. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2868–71.

122. Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage – outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:320–2.
123. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586–96.
124. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al.; Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162–7.

Apéndice

Clasificación de los niveles de evidencia

- 1++ Metanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos controlados aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgo
- 1+ Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados aleatorizados o ensayos clínicos controlados con bajo riesgo de sesgo.
- 1- Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados aleatorizados o ensayos clínicos controlados con un alto riesgo de sesgos.
- 2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o estudios de cohortes o estudios de casos y controles de alta calidad o estudios de cohortes con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
- 2+ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o estudios de cohortes o estudios de casos y controles de alta calidad o estudios de cohortes con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
- 2- Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
- 3 Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
- 4 Opinión de los expertos

Grados de recomendación

A

Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorio controlado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objetivo; o una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.

B

Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicable a la población objeto, y que demuestre globalmente consistencia de los resultados o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+.

C

Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicable a la población objetivo, y que demuestre globalmente consistencia de los resultados o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2++.

D

Niveles de evidencia 3 o 4 o extrapolación de estudios de evidencia calificados como 2+.

Ejemplos de buena praxis



Se recomienda basar la mejor praxis en la experiencia clínica del desarrollo del conjunto de guías de actuación

Esta guía de actuación ha sido elaborada en nombre del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists por:

Professor L Regan FRCOG (Fellow of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), Miss M Backos MRCOG(Member, Royal College of Gynecologists), y Dr R Rai MRCOG(Member, Royal College of Gynecologists), London

y revisada por: RCOG Consumers' Forum;The Miscarriage Association; Royal College of Midwives; Dr A Eapen, Research Registrar in Gynaecology, Keele University, Stoke on Trent; Mr RG Farquharson FRCOG, Liverpool; Mr DI Fraser MRCOG, Norwich; Professor M Greaves MBChB, MD, FRCPath, FRCP, University of Aberdeen,Aberdeen, Scotland; Mr D Jurkovic FRCOG, London; Professsor T Li FRCOG, Sheffield; Professor SM Quenby FRCOG,Warwick; Ms MS To MRCOG, London.

Los principales revisores del Comité de Guías de Actuación fueron: Dr. J Shillito MRCOG,

Leeds y Dr. SK Surendran FRCOG, London.

Ningún conflicto de interés declarado.

El Comité de Guías de Actuación de la RCOG es el último responsable de la versión final

El proceso de revisión de la guías de actuación comenzará en el 2014, a menos que existan evidencias que requieran que se inicie una revisión con anterioridad.

ADVERTENCIA

La British Society of Gynaecological Endoscopists elabora guías de actuación como una ayuda didáctica para la buena práctica clínica. Las guías muestran métodos y técnicas clínicas reconocidas y basadas en evidencias publicadas y sometidas a la consideración de ginecólogos y otros profesionales de la salud de reconocido prestigio. En última instancia, ha de ser un médico u otro profesional relacionado quien decida la aplicación de un procedimiento médico o tratamiento concreto, a la luz de los datos clínicos que presente el paciente y del diagnóstico y de las opciones de tratamiento. Esto significa que las guías de actuación de la RCOG no son protocolos ni guías de actuación que deban ser seguidas obligatoriamente y no pretenden ser normativas en la definición del método como único sistema de tratamiento indicadas. Debe documentarse completamente con la historia clínica del paciente iniciar los protocolos nacionales prescriptivos o guías de actuación, en el momento de tomar una decisión relevante.

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists realiza guías de práctica clínica como apoyo educativo para la buena práctica clínica, que presentan métodos y técnicas de práctica clínica basados en evidencias publicadas y tenidas en consideración por ginecólogos, obstetras y otros profesionales de la medicina de reconocido prestigio. En última instancia, el tratamiento lo decidirá el médico u otro profesional teniendo en consideración los datos clínicos del paciente, el diagnóstico y las opciones de tratamiento. Por lo tanto, las guías de práctica clínica publicadas por la RCOG no son protocolos clínicos de actuación perentorios sino que ofrecen una amplia documentación para completar la documentación a partir de los protocolos locales y de la historia clínica del paciente a la hora de tomar decisiones..

ⁱ Diccionario ilustrado de términos médicos. <http://www.iqb.es/cbasicas/anatomia/glandulas/hipofisis01.htm>
Consultado el 22 de julio de 2012