



### Introducción

La Organización Mundial de la Salud definió al aborto como la pérdida de un feto o embrión que pesa menos de 500 g, correspondiendo a 20 semanas de gestación. Clásicamente, el punto de corte para definir **aborto recurrente** fue 3 ó más abortos espontáneos. Sin embargo, varios investigadores proponen que con 2 abortos consecutivos o más de 2 alternos se puede considerar una mujer como abortadora habitual que amerita un estudio más exhaustivo.

La pérdida precoz del embarazo es la complicación más frecuente de la gestación y ocurre en casi el 75% de las mujeres que intentan quedar embarazadas. La mayoría de estas pérdidas no se diagnostican ya que se dan antes o durante el siguiente período menstrual. Esto significa que habitualmente sólo alrededor de 1/3 de las concepciones llegan a un recién nacido vivo (gráfico 1).

En 2005, la *European Society of Human Reproduction and Embryology* publicó un trabajo con la revisión de la terminología correcta a emplear; la pérdida de un embarazo luego de un análisis con subunidad beta positiva (urinaria o plasmática) se denomina **embarazo bioquímico o preclínico** y suele ocurrir antes de la sexta semana de gestación. Los diferencia de los embarazos **reconocidos clínicamente** (por ecografía o confirmación histológica de gestación) que terminan en aborto espontáneo. Si sólo consideramos los embarazos clínicos, la prevalencia de aborto es de cerca del 15%, con una gran discrepancia de acuerdo con la edad materna (10% en mujeres de 20 años, 51% en mayores de 40 años). La mayoría de los abortos esporádicos son por alteraciones genéticas del embrión, generalmente trisomías, monosomías o poliploidías.

El 80% al 90% de las mujeres **con un solo aborto** espontáneo tendrán un embarazo normal en la siguiente oportunidad y es en ese contexto que no está indicado realizar estudios específicos. La probabilidad de tener un embarazo exitoso es mayor si la mujer tiene el antecedente de hijos vivos previos y si es menor de 35 años de edad.

### Aborto Recurrente

Con respecto a los **abortos recurrentes**, si se consideran sólo los que han tenido diagnóstico clínico la prevalencia es de 0.8% a 1.4%, pero si se incluyen los preclínicos será del 2% a 3%, mucho menos frecuente que los abortos esporádicos. La *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) estima que menos de un 5% de las mujeres tendrán 2 abortos y sólo un 1%, 3 ó más. Para Stephenson, en cerca del 60% de las parejas con aborto habitual es posible diagnosticar la causa, hecho de vital importancia para intentar una terapia destinada a corregir la situación. Cuando no se encuentra una causa, la eficacia de los tratamientos empíricos es cuestionable; y frecuentemente, lo que

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	13/06	27/06

puede ofrecer el profesional es apoyo emocional y asesoramiento acerca de futuros embarazos.

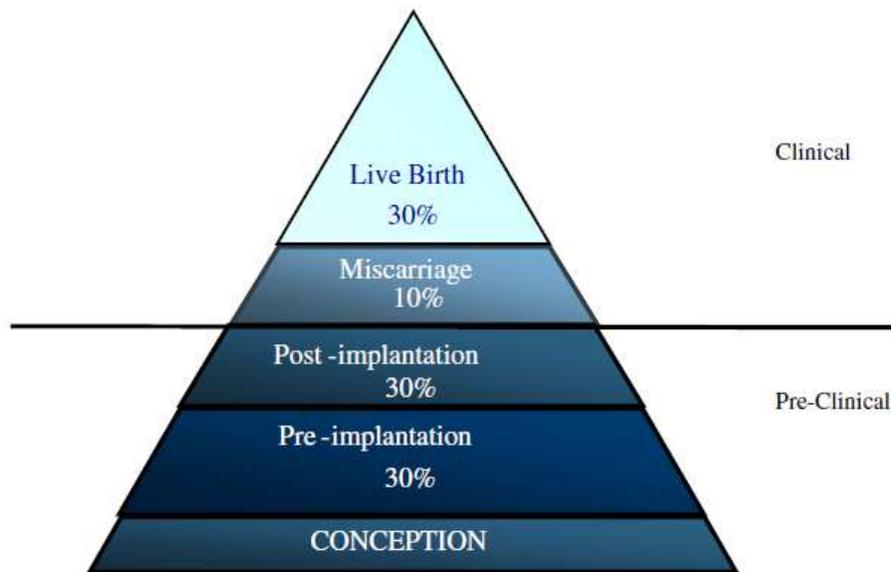


Gráfico 1. El iceberg representa la evolución espontánea de las gestaciones. Se estima que el 70% de las concepciones se pierden; la mayoría de ellas ocurren antes de la implantación (preclínicas). Larsen et al. *BMC Medicine* 2013, 11:154

### **Etiología**

Las causas de **aborto habitual** incluyen: factores de implantación, genéticos (embrionarios y parentales), autoinmunes, endocrino-metabólicos, infecciosos, trombofilias, aloinmunes, alteraciones espermáticas, estilo de vida (tóxicos-disruptores endocrinos), incompetencia ístmico-cervical y defectos anatómicos uterinos.

Biomarker/lifestyle factor in patients with miscarriage/recurrent miscarriage	Documentation for causality	Possible treatment and its documented effect	Future research
Parental chromosome abnormalities [4,5]	Strong	PGD: weak	Identification of high risk carriers through clinical history; RCT of PGD/no PGD
Autoantibodies [6,7]	Moderate	Prednisone, Ivlg: weak	RCTs of prednisone and/or Ivlg
NK cell dysfunction [8-10]	Weak to moderate	Prednisone, Ivlg: weak	Develop standardized methods of measuring NK cells in the endometrium; establish normal values of NK cells in the blood and endometrium during pregnancy
Abnormal HLA-G expression [11]	Weak to moderate	Prednisone, Ivlg: weak	Develop standardized methods for measuring soluble and membrane-bound HLA-G
Hereditary thrombophilia [12,13]	Moderate	Heparin, LDA: weak	RCTs of heparin and LDA
Acquired thrombophilia [12,14]	Strong	Heparin, LDA: moderate	Larger RCTs of heparin and LDA
Thyroid autoimmunity [15-17]	Strong	Levothyroxine: weak	RCTs of levothyroxin
PCOS [18]	Weak	Weight loss	Cohort studies of miscarriage rates subsequent to weight loss vs no weight loss
Sperm DNA fragmentation [19,20]	Moderate	Sperm separation: no	Identify the most specific assays; establish methods for efficient sperm selection.
Disrupted endometrial selection [21-26]	Recently proposed mechanism	Correction of decidual selective phenotype by hormonal modulators, including progesterone.	Intervention studies using hormonal treatments in the early luteal phase are being carried out
Uterine malformations [27,28]	Weak to moderate	Septal resection	RCTs of septal resection/no resection
hCG gene polymorphisms [29,30]	Weak to moderate	hCG supplementation: weak	RCTs of hCG supplementation
Alcohol consumption [31]	Moderate	Alcohol cessation	NA
Obesity [32,33]	Weak to moderate	Weight loss: weak	Cohort studies of miscarriage rates subsequent to weight loss vs no weight loss

*hCG* human chorionic gonadotropin, *HLA* human leukocyte antigen, *Ivlg* intravenous immunoglobulin, *LDA* low-dose aspirin, *NK* natural killer, *PCOS* polycystic ovary syndrome, *PGD* preimplantation genetic diagnosis, *RCT* randomized controlled trial.

Tabla 1. Factores asociados a abortos y posibles tratamientos. Larsen et al. *BMC Medicine* 2013, 11:154

### **Factores Endocrinos**

En el campo de la endocrinología, el comportamiento de las hormonas relacionadas con la reproducción siempre ha tenido gran importancia y sus alteraciones afectan tanto la posibilidad de lograr la gesta (infertilidad) como la evolución del embarazo. Incluyen:

- Trastornos tiroideos: hipotiroidismo, hipertiroidismo, autoinmunidad tiroidea (AIT)
- Diabetes, resistencia a la insulina, obesidad
- Síndromes hiperandrogénicos: síndrome de ovarios poliquísticos (PCO), hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)
- Celiaquía (malnutrición)
- Déficit de vitamina D
- Baja reserva ovárica

No se tratarán en esta Guía de Práctica Clínica las alteraciones que ocurren durante la gestación de mujeres con patología endocrina específica (acromegalia, cáncer de tiroides, neoplasia endocrina múltiple, enfermedad de Cushing) ya que son de muy baja frecuencia y su seguimiento, prolijo y exhaustivo, debe ser realizado por un especialista.

### Patología Tiroidea

La disfunción y la AIT son comunes en las mujeres en edad reproductiva. Ambas interfieren en la fisiología de la reproducción y se asocian con resultados adversos a lo largo del embarazo.

Para cubrir las necesidades fisiológicas durante la gestación normal, la tiroides debe incrementar su producción hormonal alrededor de un 30% a 40%; esto suele no cumplirse adecuadamente en aquellas mujeres con AIT previa o cuando la producción hormonal se halla limitada (hipotiroidismo subclínico).

En áreas con suficiencia yódica, la prevalencia de hipotiroidismo manifiesto varía entre 1.5% a 2%. Sin embargo la forma subclínica es mucho más frecuente y oscila en las distintas series entre 4.3% y 9.5%. La amplia variación en la frecuencia de hipotiroidismo subclínico publicada puede atribuirse, en parte, a los distintos niveles de corte (umbrales) de tirotrófina (TSH) aplicados para su definición, que varían desde 2.5 mU/L hasta 7.0 mUI/L.

La prevalencia de AIT pura es de aproximadamente 10% en población general. A pesar de su elevada frecuencia, no hay evidencia suficiente para recomendar la pesquisa universal de la función tiroidea antes del embarazo en mujeres sanas. **Se recomienda realizarla en:**

- Mujeres de más de 30 años
- Mujeres con bocio
- Antecedentes familiares de hipotiroidismo
- Mujeres con AIT positiva
- Ante clínica compatible con hipotiroidismo
- Presencia de enfermedades autoinmunes asociadas
- Infertilidad
- **Antecedente de abortos, partos prematuros o tiroiditis posparto.**
- Antecedente de irradiación en cuello o cirugía tiroidea
- Mujeres de zonas deficientes de Iodo
- Tratamiento con drogas que alteran la función tiroidea: litio o amiodarona

La medición de TSH y T4 es un buen indicador del *status* tiroideo. Algunos autores sugieren determinar simultáneamente anticuerpos antitiroperoxidasa (ATPO) o antitiroglobulina (ATG).

En las guías de la *Endocrine Society* (2007), se recomienda el uso de valores normales de TSH estandarizados por trimestre.

- 1er trimestre: 0.1 a 2.5 mUI/L
- 2do trimestre: 0.2 a 3.0 mUI/L
- 3er trimestre: 0.3 a 3.0 mUI/L

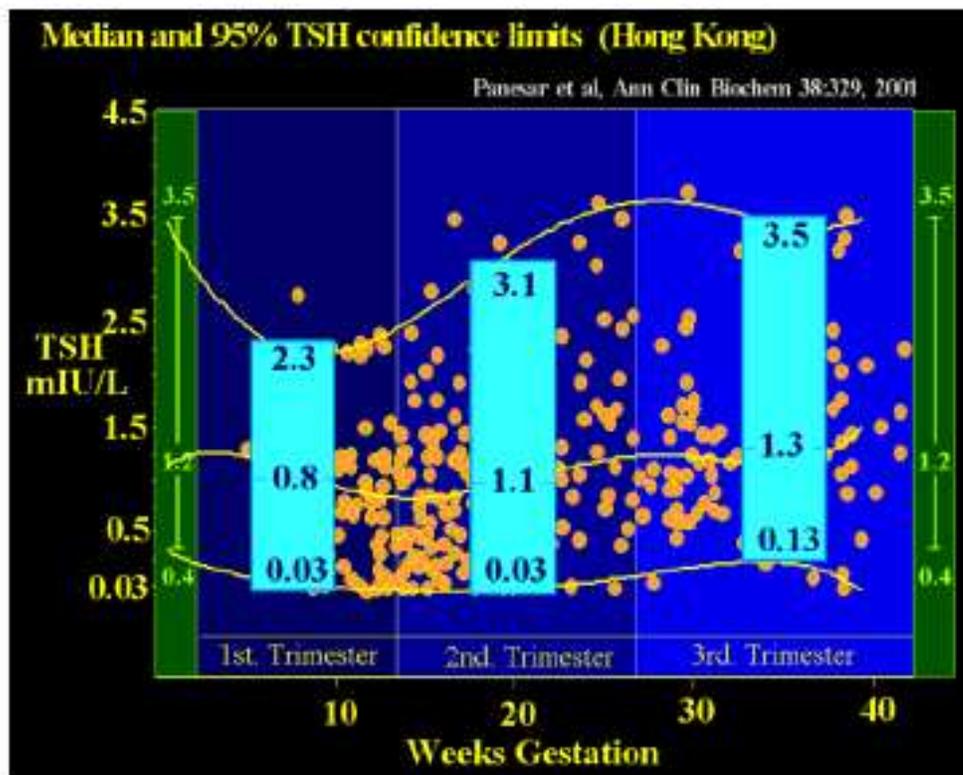


Figura 2. TSH normal en una población china en 343 embarazadas sanas. Se describen la mediana y los percentilos 2.5 y 97.5 de TSH para cada trimestre.



### Diabetes Mellitus

Las mujeres con diabetes insulino-dependiente mal controladas tienen una tasa 2 a 3 veces mayor de aborto espontáneo que las mujeres no diabéticas y está corroborado que deben tener un adecuado control metabólico previo a la búsqueda del embarazo. Aquellas con diabetes tipo 2, cuya fisiopatología es la insulinoresistencia, tienen alta frecuencia de pérdidas gestacionales, sobre todo en caso de mal control.

Por lo tanto, en las pacientes abortadoras habituales, se debe evaluar la necesidad de realizar una curva de tolerancia oral a la glucosa, en función del índice de masa corporal (IMC) y los antecedentes personales y familiares.

### Obesidad

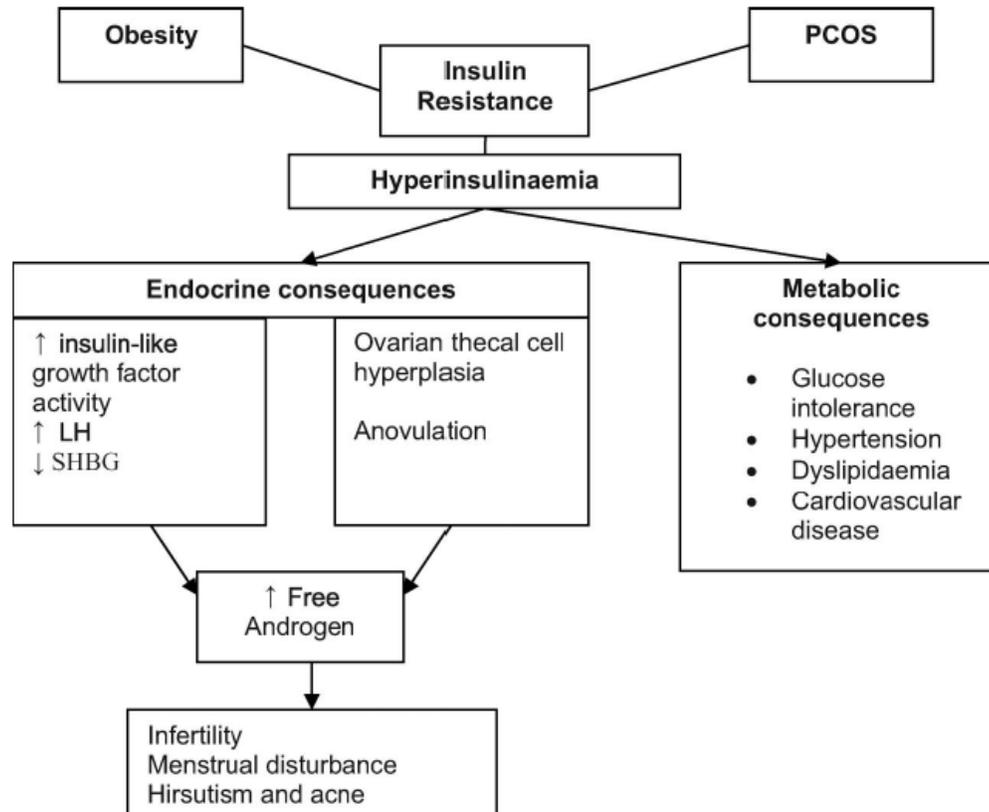
Es claro que las pacientes obesas tienen mayores riesgos durante su embarazo, incluidos hipertensión, diabetes, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y también abortos. Con un IMC mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> ya comienza a aumentar la incidencia de abortos, la cual se hace más notoria con un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>.

### PCO

Es una endocrinopatía muy frecuente en mujeres en edad fértil y la causa más común de infertilidad anovulatoria, trastornos menstruales e hiperandrogenismo. Afecta al 5% a 10% de las mujeres en edad reproductiva. La tasa de abortos espontáneos en el primer trimestre en pacientes con PCO varía entre un 30% a 36% de los casos, cifra que duplica la frecuencia de las mujeres sin esta alteración.

Las pacientes con PCO tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo. Esto fue atribuido a los altos niveles de hormona luteinizante (LH), que puede producir un ambiente adverso para el ovocito, tal vez induciendo madurez prematura y finalización de la división meiótica.

La resistencia a la insulina también parece una característica clave en el PCO. En la **insulinoresistencia**, ciertas células no responden fácilmente a la insulina circulante y, por esta razón, los niveles de insulina en el cuerpo permanecen altos (hiperinsulinemia). Los altos niveles de insulina pueden contribuir a la ausencia de ovulación, altas concentraciones de andrógenos, infertilidad y pérdida precoz del embarazo. La insulina aumenta la producción de andrógenos en las células teca, inhibe la síntesis hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y así aumenta la proporción libre de andrógenos. Los niveles de andrógenos elevados pueden tener un efecto deletéreo sobre la función endometrial.



La oligoanovulación asociada con el PCO se correlaciona con dificultades para lograr la concepción y triplica el riesgo de aborto (Pasquali y Gambineri, 2006). Las mujeres con PCO tienen un 30% a 50% de riesgo de aborto, en comparación con el 10% a 15% de mujeres in PCO de igual edad (Jakubowicz *et al*, 2002). Numerosos factores influyen la buena evolución de una gestación. En el PCO se han descrito anomalías del endometrio y mala calidad ovocitaria (Legro y Myers 2004).

Si bien clásicamente las pacientes con PCO son tratadas con anticonceptivos orales, esta estrategia no es posible cuando buscan gestación. Para la infertilidad suelen utilizarse inductores de la ovulación (clomifeno/FSH), asociados o no asociados con metformina. Este fármaco tiene un efecto significativo en la reducción de los niveles de insulina en ayunas, presión arterial y colesterol LDL, pero se asocia con una incidencia significativa de náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales. No existen datos con respecto a la



seguridad del uso a largo plazo en mujeres jóvenes. Se debe utilizar como coadyuvante para mejorar el estilo de vida general y no para sustituir la falta de mayor cantidad de ejercicio o de una dieta hipocalórica. Los primeros estudios (1994–1997) con metformina fueron, en su mayoría, de cohortes y mostraron mejoría en el metabolismo de la insulina y una reducción en los andrógenos circulantes. En la mayoría de los casos se observó una discreta reducción del IMC y del índice cintura/cadera, así como una restauración del ciclo menstrual y, presumiblemente, de la ovulación. Estudios no controlados más recientes confirmaron los hallazgos sobre la disminución en concentración de andrógenos e insulina y la restauración de la ovulación.

**En relación con el embarazo**, la metformina es una droga **clase B**. Se recomienda suspenderla tan pronto como el embarazo se confirma, si bien varios análisis retrospectivos de uso de metformina durante la gestación sugieren una menor tasa de pérdida de los embarazos. El punto de continuar el tratamiento en el embarazo está mucho más oscuro que aquellos aspectos relacionados con la ovulación y los cambios metabólicos. Actualmente hay varios investigadores que mantienen la terapia durante la gestación en pacientes con intolerancia a la glucosa con buenos resultados y escasos efectos adversos, pero más estudios a largo plazo son necesarios para establecer la seguridad del uso de **metformina** durante el embarazo.

### Enfermedad Celíaca

Este trastorno de la mucosa del intestino (enteropatía autoinmune) puede ser desencadenado por la exposición alimentaria al gluten en individuos genéticamente susceptibles. Es producida por la ingestión de trigo, cebada, centeno y avena. Puede diagnosticarse hasta en un 1% a 2% de la población general, cuando se realiza *screening* serológico. Se presenta a cualquier edad, desde el primer año de la vida a la octava década. Es mediada por linfocitos T y B en individuos genéticamente predispuestos y se caracteriza por la presencia en sangre de anticuerpos anti-transglutaminasa y anti-endomisio, con atrofia vellositaria en el examen histológico. Concomitantemente se debe medir inmunoglobulina (Ig) A total ya que hasta el 10% de los pacientes con celiaquía tienen déficit de este marcador.

La enfermedad celíaca a menudo se asocia con diarrea, malaabsorción, dolor abdominal y pérdida de peso, junto con otras complicaciones extraintestinales (dermatitis herpetiforme, osteopenia, osteoporosis, alteraciones odontológicas, baja talla) y otras enfermedades autoinmunes en el contexto de síndromes poliglandulares (diabetes tipo 1, AIT, insuficiencia adrenal, disminución de la reserva folicular [POF]).

Se han descrito en los últimos años cambios reproductivos en hombres y mujeres, incluyendo tanto alteraciones en la fertilidad, como resultados adversos en el embarazo



posiblemente relacionados con mecanismos autoinmunes o deficiencia de nutrientes (abortos involuntarios, bajo peso al nacer, niños prematuros). Una variedad de nutrientes, como el hierro, ácido fólico, zinc, selenio y las vitaminas liposolubles, son esenciales para la función reproductiva y la organogénesis embrionaria; su deficiencia tiene un resultado adverso en el embarazo.

Los estudios nutricionales en la enfermedad celíaca durante el embarazo son muy pocos. Se ha descrito en algunos casos deficiencia de zinc, selenio y ácido fólico. Un estudio de casos y controles en Italia evaluó 94 mujeres sin tratar y 31 pacientes celiacas embarazadas tratadas con dieta libre de gluten (DLG). Los riesgos relativos de aborto y bajo peso al nacer fueron mayores en el 1er grupo, mientras que la duración de la lactancia materna fue significativamente menor en este mismo grupo. Incidencias más altas de aborto espontáneo en mujeres celiacas fueron también publicadas en diferentes países incluyendo Argentina, Italia y el Reino Unido.

La infertilidad puede ser la primera manifestación de enfermedad celíaca subclínica. En uno de los primeros estudios (Fergusson et al) se examinaron 74 pacientes con celiaquía, 54 de ellas con una dieta normal y otras 20 con DLG. Los autores encontraron que la menarca fue significativamente más tardía en mujeres no tratadas, en comparación con aquellas con DLG ( $15 \pm 2$  años contra  $13.5 \pm 1$  años, respectivamente). Además, 16 de las 54 mujeres no tratadas experimentaron amenorrea secundaria de más de 3 meses de duración, en comparación con 2 pacientes con DLG. La menopausia se produjo antes en las pacientes no tratadas ( $45 \pm 5$  años frente a  $53 \pm 1.2$  años).

En 1975, Ogborn estudió 60 embarazos en 25 pacientes con enfermedad celíaca. Concluyó que los abortos recurrentes involuntarios y la RCIU fueron los principales problemas obstétricos asociados con la enfermedad celíaca y que la gravedad se redujo mediante la adhesión a una dieta estricta. Las tasas de abortos involuntarios fueron reducidas a 4% después de la adhesión a una DLG, en comparación con 21% en mujeres no tratadas. Ambos grupos tenían alta tasa de bajo peso al nacer, 16% y 18%, en ese orden.

Varios investigadores han tratado de evaluar la frecuencia de enfermedad celíaca subclínica en mujeres con antecedentes de abortos involuntarios recurrentes o RCIU de causa desconocida. Se evaluó la presencia de IgA sérica anti-endomisio e IgG anti-transglutaminasa. Las personas con títulos positivos fueron sometidas a biopsia yeyunal y el diagnóstico se confirmó por la presencia de atrofia de las vellosidades. Tres de 40 (8%) pacientes con abortos involuntarios espontáneos recurrentes, 6 de 39 (15%) pacientes con RCIU y ninguno de los controles tenían pruebas serológicas positivas. La biopsia confirmó el diagnóstico en 8 de 9 pacientes con serología positiva. Los acontecimientos desfavorables asociados con enfermedad celíaca pueden ser prevenidos por una DLG.



Muchas mujeres creen erróneamente que una DLG privará a su feto en desarrollo de los nutrientes necesario y será perjudicial para el bebé en crecimiento. La importancia de la DLG debe ser enfatizada por el médico. La mujer celíaca que busca un embarazo debe ser evaluada para descartar deficiencias de vitaminas y minerales, incluyendo B<sub>12</sub>, vitaminas solubles en grasa, hierro y calcio; cualquiera de tales deficiencias se debe tratar.

Los estudios que estiman la prevalencia de **infertilidad masculina** en celiaquía son muy pocos. El análisis del semen revela anomalías en los espermatozoides (morfología y motilidad), similar a lo descrito en la enfermedad de Crohn. Otros informaron la presencia de oligospermia. La detección de anticuerpos antiesperma no parece ser un factor en la infertilidad masculina en los varones celíacos.

El *screening* de la enfermedad celíaca puede ser útil. Sin embargo, el valor potencial y costo-efectividad de la detección de esta enfermedad en todas las mujeres en edad reproductiva no se ha determinado completamente. Por esto se seleccionan "grupos de riesgo". Es un reto identificar a las mujeres con enfermedad celíaca silenciosa. La evidencia en la literatura sugiere que la enfermedad celíaca debe sospecharse en mujeres con alteraciones del ciclo menstrual, infertilidad y resultados adversos en el embarazo. La detección de la enfermedad celíaca como parte del estudio de los pacientes con infertilidad inexplicada (ESCA), abortos recurrentes y RCIU sin etiología clara se debe considerar.

#### Déficit de Vitamina D

Se trata de una hormona esteroide, que se obtiene principalmente a nivel de síntesis en la piel y en una pequeña proporción de la dieta. Se sintetiza a partir del 7-dehidrocolesterol o ergosterol, que proviene del metabolismo del colesterol. Cuando la piel se expone a los rayos ultravioleta, el 7-dehidrocolesterol se convierte en previtamina D<sub>3</sub>. En unas 48 h, por reacomodación molecular, esta última se transforma en vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol.

La mayor parte de la vitamina D ingerida se absorbe en el yeyuno formando quilomicrones, pasando a los linfáticos y luego a la circulación general. Debemos recordar que la vitamina D es biológicamente inactiva, debiendo sufrir 2 hidroxilaciones sucesivas: la hepática y la renal para cumplir su acción. El papel más conocido de la vitamina D es la regulación de la absorción intestinal de calcio, para mantener la homeostasis ósea y muscular.

Se ha demostrado que la placenta expresa la enzima mitocondrial 1-alfa-hidroxilasa y produce 1,25(OH)<sub>2</sub> D, la que actúa en forma autocrina o paracrina en este órgano. En

múltiples trabajos se relaciona el déficit de vitamina D con el aumento de frecuencia de preeclampsia. Un ejemplo de ello es el estudio de Bodnar et al, donde se comparó a 49 primigestas que sufrieron **preeclampsia** con 219 embarazadas sin preeclampsia como grupo control. En el primer grupo, los valores de 25(OH)D fueron un 15% más bajos y la prevalencia de hipovitaminosis D fue mayor durante las primeras semanas de embarazo. Aquellas mujeres que tuvieron valores de 25(OH)D inferiores a 14 ng/mL en etapas tempranas del embarazo presentaron un riesgo 5 veces mayor de preeclampsia, en forma independiente de la edad y del IMC.

**Disminuyen la síntesis cutánea de vitamina D** la piel oscura, el uso de filtros solares, el envejecimiento y la latitud y estación del año. Las **fuentes dietéticas** incluyen pescados grasos (salmón, caballa, arenque, aceite de hígado de bacalao), yema de huevo y alimentos fortificados (leche, yogur, queso, cereales, jugos)

Dentro de las acciones no clásicas de la vitamina D está descrito su papel a nivel inmunológico. Se le atribuye una acción en el control de infecciones, enfermedades autoinmunes y tolerancia a los trasplantes. Los niveles adecuados de vitamina D se asocian con valores más elevados de interleuquina (IL) 10 (citoquina antiinflamatoria) y concentraciones más bajas de IL-6 y proteína C-reactiva (marcadores de inflamación). La administración de 1,25(OH)<sub>2</sub>D inhibe la proliferación y disminuye la producción de citoquinas inflamatorias (IL-2, interferón, factor de necrosis tumoral alfa) por parte de los linfocitos T<sub>H</sub>1. Aumenta la síntesis de factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-B1), el cual es un inhibidor de la diferenciación de linfocitos T<sub>H</sub>0 a T<sub>H</sub>1.

La vitamina D es un agente inmunosupresor linfocitario. Produce reducción en el nivel de IL-2, promueve el desarrollo de linfocitos T<sub>H</sub>2 supresores y mantiene las células dendríticas en estado de inmadurez, lo que permite inmunotolerancia. El trabajo de Tavakoli (2011) evaluó el efecto inmunomodulador de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D en la producción de citoquinas por las células del endometrio en mujeres con abortos recurrentes. Se estudió la producción de interferón gamma, IL-10, TGF-B, IL-17, IL-6, e IL-8 por las células y el estroma endometrial en presencia o ausencia de 1,25(OH)D en mujeres abortadoras y controles sanos. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> interfiere con la producción de citoquinas por las células endometriales en ambos grupos; en las células del endometrio la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> disminuye la producción de citoquinas y estimula al TGF-B.

Dada la compleja inmunoregulación de la interfase feto-materna, el potencial beneficio de la vitamina D<sub>3</sub> en pacientes abortadoras debe ser investigado. Los niveles adecuados de vitamina D podrían ayudar a mejorar el resultado del embarazo, incluyendo la prevención de preeclampsia y abortos recurrentes.



### POF

Para la evaluación de la reserva ovárica deben considerarse:

- Edad de la paciente
- FSH y estradiol en fase folicular temprana (una FSH > 20 mU/l y niveles de estradiol > 80 pg/dl se asocian con mal pronóstico reproductivo)
- Hormona antimülleriana
- Ecografía transvaginal (conteo folículos antrales)

La edad de la mujer es la causa más claramente relacionada con la pérdida gestacional asociada a aneuploidías fetales. Cuando la falla ovárica es evidente (amenorrea, síndrome climatérico, FSH elevada), el diagnóstico es sencillo, pero existe un período que muchas veces es prolongado, en el cual la paciente menstrúa regularmente pero ha deteriorado su calidad y cantidad de óvulos (POF "oculta"). Esta mujer quizás logre embarazos, pero no serán en su gran mayoría evolutivos.

### Bibliografía

1. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol. 1991;26:23-27.
2. Boklage CE. Survival probability of human conceptions from fertilization to term. Int J Fertil. 1990;35:189-194.
3. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med. 1988;319:189-194.
4. Larsen E. New insights into mechanisms behind miscarriage. BMC Medicine 2013;11:154.
5. Gogorza S. Diagnóstico y Terapéutica en endocrinología Ginecológica y Reproductiva. SAEGRE. Capítulo 18. pág 554-570.
6. ASRM Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. 2012.vol 98.
7. Boue J, 5-Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. Teratology. 1975;12:11-26.
8. Warburton y col. Spontaneous human abortions Am J Human Genet, 1964.
9. Carp HJA: Epidemiology of recurrent pregnancy loss. In Recurrent Pregnancy Loss. London, UK: Informa Healthcare; 2007.
10. Poland y col. Incidence of early loss of pregnancy Am J Obstet & Gynaecol, 1977.
11. Harborne L, Fleming R, Lyall H, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. The Lancet. Publicado online el 8 de abril de 2003.
12. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. Annu Rev Med. 2001;52:401-19.
13. Nestler J, et col. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in women with PCOS: treatment with insulin sensitizers. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2006.
14. Lobo RA. What are the key features of importance in polycystic ovary syndrome? Fertil Steril 2003;80:259-261



15. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004. Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19:41–47.
16. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. March 2–3, 2007.
17. Bart C. J. M. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility* 2012
18. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774–800
19. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:451–8
20. Leeman L. The use of metformin in the management of polycystic ovary syndrome and associated anovulatory infertility: current evidence. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009.
21. Glueck C, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L 2002 Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17:2858–64
22. Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524–529.
23. Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. *World Journal of gastroenterology* 2010; 16(46):5810-14.
24. Eliaquim R, Sherer DM: La enfermedad celíaca: Fertilidad y Embarazo. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51:3-7. 3
25. Catassi C, Rättsch IM, et al: La enfermedad celíaca en el año 2000: exploración del iceberg. *Lancet* 1994; 343:200-203.
26. Hin H, Ford F: La enfermedad celíaca y la infertilidad: Hacer conexión y lograr un embarazo exitoso. *J Fam Salud Cuidado* 2002; 12:94-97.
27. Fergusson R. La enfermedad celíaca, la fertilidad y el embarazo. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:65-68.
28. Shelly Soni. Celiac Disease and its effect on Human Reproduction. A review. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2010. vol 55.
29. Tavakoli M. Effects of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> on cytokine production by endometrial cells of women with recurrent spontaneous abortion. *Fertility and Sterility* 2011;96:751-757.
30. Musich M. Guía de práctica clínica OSECAC. Vitamina D. 2012
31. Costanzo P. Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas. *RAEM* 2009.Vol 46- No. 1.
32. La Marca A. The ovarian follicular pool and reproductive outcome in women. *Gynecological Endocrinology*, 2012; 28(3): 166–169.
33. Nam D. Tran, Marcelle I. Cedars, and Mitchell P. The Role of AMH in Assessing Ovarian Reserve. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (12):3609–3614.
34. Linda J. Heffner. Advanced Maternal Age. How Old Is Too Old? *NEJM* 2004; 351;19.
35. La Marca A. Normal serum anti-Mullerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 163 (2012) 180–184.
36. Gleicher N et al. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011, 9:23