

PÉRDIDA FETAL RECURRENTE

ASPECTOS GENERALES

FACTORES GENÉTICOS

Anormalidades numéricas

Euploides

Aneuploides

Poliploidia

Anormalidades estructurales

Simples

Recíprocas

Robertsonianas

Balancedas

Desbalanceadas

Consejo genético

FACTORES ENDOCRINOS

Fase luteal inadecuada

Diabetes mellitus

Patología tiroidea

FACTORES ANATÓMICOS

Aspectos diagnósticos

Aspectos terapéuticos

FACTORES INFECCIOSOS

FACTORES INMUNOLÓGICOS

Autoinmunes

Síndrome antifosfolípidos

Anticuerpos antinucleares

Anticuerpos antitiroideos

Aspectos terapéuticos

Aloinmunes

Análisis de detección de anticuerpos a leucocitos

Células naturales asesinas

Toxicidad embrionaria

Aspectos terapéuticos

FACTORES AMBIENTALES

SIGNOS ECOSONOGRÁFICOS

TEMPRANOS DE ANORMALIDAD

Alteraciones del saco gestacional

Evaluación de la frecuencia

cardíaca embrionaria

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

ASPECTOS GENERALES

En 1938, se determinó que después de 3 abortos en forma espontánea y consecutiva la recurrencia de los abortos podría incrementar hasta en 45%, por lo que se definió "aborto recurrente o habitual" cuando la paciente tenía historia previa de 3 pérdidas espontáneas y consecutivas antes de la semana 20 de gestación (Malpas, 1938). El riesgo de aborto después de 2 pérdidas es clínicamente similar al riesgo de recurrencia de las mujeres con 3 o más abortos por en la actualidad, se justifica la evaluación de las pacientes que han presentado 2 ó más pérdidas.

El hecho de que exista fertilización del óvulo por el espermatozoide, no implica que siempre se desarrolle un feto vivo; de hecho muchas concepciones ni siquiera llegan a ser reconocidas clínicamente. De los embarazos confirmados 10% a 15% terminan en abortos del primer trimestre y 2% a 3% lo hacen en el segundo trimestre; sin embargo, en la actualidad la posibilidad de diagnosticar un embarazo dentro de los días que siguen a la implantación (ver cap. 1), podría llevar a aumentar el número de casos de pérdidas espontáneas (Wilcox et al, 1988).

A pesar de que los embarazos pueden ser reconocidos por ecsonografía desde la semana 5-6 después del último período menstrual, hay razones para creer que las pérdidas ocurren más tempranamente y es lo que se ha denominado "pérdidas preclínicas" o "embarazo bioquímico", esto es, presencia de una prueba de embarazo positiva en ausencia de estructuras embrionarias visibles a la ecsonografía.

El indicio de éstas pérdidas preclínicas ha sido obtenido de estudios prospectivos en mujeres ovulatorias, mediante determinación seriada, en días alternos, de gonadotropina coriónica humana (HCG), desde el día 21 del ciclo hasta la aparición de la menstruación o el embarazo. Se considera diagnóstico de embarazo cuando se encuentran valores de HCG de 5 g/lit (Miller et al, 1980). En muchos casos los niveles de HCG son lo suficientemente elevados como para hacer el diagnóstico de embarazo; sin embargo, sólo en el 60% de los casos se observa embarazo clínico, por lo que las pérdidas preclínicas son superiores al 30% y las pérdidas clínicas superiores al 10%. Cerca de una quinta parte ocurren en la primera mitad del embarazo, la mayoría alrededor de la semana 8 y, generalmente, son huevos sin presencia de embrión y saco vitelino.

Estudios prospectivos han demostrado que aproximadamente del 80% al 90% de las mujeres que han tenido un aborto espontáneo precoz tienen un nuevo embarazo de evolución normal. Las pacientes con antecedentes de embarazos a término sin complicaciones son las que tienen mayor probabilidad de presentar un nuevo embarazo con evolución normal. El factor edad es determinante en el resultado del embarazo porque del 85% al 90% de los embarazos en mujeres entre 20 a 30 años evolucionan en forma

normal. La frecuencia de nacidos vivos disminuye en forma progresiva después de los 33 a 35 años, para llegar a 70% después de los 40 años de edad (Stein, 1980).

Entre las causas de pérdida fetal recurrente (PFR) se encuentran: anomalías en el crecimiento y desarrollo del embrión, trastornos inmunitarios, infecciones, uso de drogas, alteraciones anatómicas del útero y alteraciones metabólicas, por lo que la evaluación clínica de una paciente con historia de PFR debe incluir lo siguiente.

1. Historia obstétrica de los embarazos anteriores, con patrón y características de las pérdidas previas.
2. Antecedente de exposición a drogas y tóxicos ambientales.
3. Infecciones ginecológicas.
4. Hallazgos asociados con el síndrome antifosfolípido primario.
5. Consanguinidad entre parejas con antecedentes de enfermedades o alteraciones genéticas.
6. Historia familiar de PFR.
7. Examen físico general, incluyendo examen ginecológico.

FACTORES GENÉTICOS

Las células somáticas de la especie humana se mantienen con su número diploide de 46 cromosomas gracias al proceso de mitosis constante que sucede en estas células. Sin embargo, en las gónadas, los gametos realizan dos divisiones celulares por medio de meiosis, las cuales permiten la reducción del número de cromosomas que llevan a los gametos de un estadio primario diploide a un número haploide de 23 cromosomas. Cuando ocurren alteraciones en los procesos de mitosis y meiosis se producen anomalías del número de cromosomas y cuando ocurren trastornos sobre la morfología se producen las alteraciones cromosómicas de tipo estructural.

Anormalidades numéricas

Las anomalías numéricas embrionarias pueden ser de tres tipos.

Euploidías: Que es cuando las variaciones en el número de los cromosomas son múltiplos del número haploide (23 cromosomas).

Aneuploidías: Que es cuando sólo uno o algunos cromosomas están involucrados y no son múltiplos del número haploide.

Poliploidía: Es la presencia de más de 2 complejos cromosómicos haploides, y dependiendo del número de cromosomas pueden ser triploidías ($3n = 69$), tetraploidías ($4n = 92$), etc.

Las aneuploidías son las más comunes y resultan de una falta de separación cromosómica durante la meiosis (ausencia de disyunción meiótica), de éstas las trisomías de los cromosomas 13, 16, 18, 21 y 22 son las más frecuentes y se relacionan con la edad materna; mientras que las monosomías ($45 x$) se encuentran en el 97% de las muestras de abortos espontáneos y no se relacionan con la edad materna.

No existe mayor probabilidad de una trisomía en los casos de un segundo aborto; sin embargo, las parejas con 2 ó más abortos espontáneos tienen un incremento en el riesgo de embarazos con alteraciones cromosómicas, a pesar de que los padres tengan un cariotipo normal. La frecuencia de anomalías citogenéticas en abortos clínicamente reconocidos es aproximadamente de un 50% (Drugan et al, 1990; Waburton, 1987).

Las poliploidías se producen generalmente por la fecundación de un óvulo con un cromosoma haploide normal por dos espermatozoides también normales (dispermia) y se observan frecuentemente en el material de aborto de 7 semanas de gestación (Jacobs et al, 1982). Entre las características patológicas de los embarazos triploides se encuentran: saco gestacional grande, degeneración quística de las vellosidades coriales y trofoblasto hipotrófico o hidrópico (degeneración pseudomolar). En relación con el riesgo de sufrir alteraciones del cariotipo en las pacientes con antecedentes de aborto, se ha señalado lo siguiente (Drugan et al, 1990).

1. No hay incremento del riesgo de trisomía a pesar de haber el antecedente de trisomía u otra alteración del cariotipo en un aborto anterior.
2. Hay un incremento significativo en el riesgo de cariotipo anormal no trisómico cuando existe el antecedente de aborto con cariotipo similar.
3. Hay incremento significativo del riesgo de aborto sin alteración del cariotipo cuando hay el antecedente de aborto con cariotipo normal.
4. Como la pérdida del embarazo se observa en forma recurrente, igualmente se observa predisposición para las aneuploidías con riesgo aumentado de recién nacidos con alteraciones cromosómicas.

Anormalidades estructurales

Los cromosomas están expuestos a la acción de numerosos agentes ambientales mutágenos que los dañan y ocasionan fracturas o rompimientos; sin embargo, existen mecanismos a nivel celular que tratan de reparar esta lesión. La falla de estos mecanismos de reparación por defecto intrínseco o exposición severa al agente mutágeno ocasiona las alteraciones estructurales.

Las anomalías estructurales que se encuentran con mayor frecuencia en las parejas con PFR son las traslocaciones que se producen debido al intercambio de segmentos entre 2 cromosomas y pueden ser las siguientes.

Simples: Cuando ocurre la adición de una parte de un cromosoma a otro cromosoma no homólogo.

Recíprocas: Cuando ocurre el cambio de cromatina entre 2 cromosomas no homólogos

Robertsonianas: Cuando ocurre la fusión de cromosomas acrocéntricos, o sea, cuando la parte central del cromosoma (centrómero) está situado cerca de los brazos cortos, y ocurre en los cromosomas 13, 14, 15, 21, 22.

Las traslocaciones pueden ser de dos tipos.

Balancedas: Ocurren cuando hay intercambio entre dos cromosomas sin pérdida del material genético y por tanto el individuo puede ser fenotípicamente normal.

Desbalanceadas: Ocurren cuando pasa una parte de un cromosoma a otro, sin intercambio de material genético. En éstas el producto siempre es anormal.

Las inversiones también ocurren en las parejas con PFR y se producen cuando un segmento cromosómico rota 180° sobre sí mismo y se coloca en forma invertida, lo que produce una alteración en la secuencia de genes. Esta puede ser paracéntrica si el segmento invertido no incluye el centrómero o pericéntrica si el centrómero queda incluido.

La normalidad del producto depende de muchas variables, entre las que se encuentran el tipo específico de anomalía y si el padre o la madre es el portador. Los padres pueden ser individuos fenotípicamente normales pero portadores de una traslocación balanceada que se transmite de forma no esporádica a la descendencia y explica los abortos a repetición (Simpson et al, 1989). Durante la gametogénesis estas traslocaciones pueden producir gametos normales o anormales y los resultados de la concepción pueden ser: niños con cariotipo normal, niños con traslocación bal-

anceada, niños con fenotipo anormal y abortos con cromosomas desbalanceados.

Otras alteraciones estructurales que se han encontrado en muestras de abortos o en recién nacidos anormales son las duplicaciones, que es cuando una misma secuencia de genes aparece en forma doble en el mismo cromosoma, y las deficiencias cromosómicas, que son el resultado de la segregación que consiste en la separación de genes alélicos durante la meiosis.

El riesgo de pérdida fetal o de tener un producto anormal, se puede calcular cuando se conoce la historia familiar de casos anormales anteriores. El pronóstico del producto depende del tipo de alteración estructural y de las características de los padres, por ejemplo la traslocación recíproca 11:22 predispone frecuentemente a una mala segregación meiótica, con el subsecuente alto riesgo de anomalía cromosómica en la concepción, mientras que cuando la traslocación en la pareja es de tipo robertsoniana 14:21, teóricamente la mitad de las concepciones deberían ser incompatibles con viabilidad fetal, un tercio debería ser fenotípicamente normal y un sexto debería presentar una trisomía 21.

En toda muestra de tejido embrionario o fetal se debe realizar estudio morfológico y citogenético para predecir la presencia de malformaciones y determinar el riesgo de recurrencia. Los estudios cromosómicos del material ovular son costosos y requieren de personal experimentado en la preparación del material citogenético, medios de transporte sin preservativos y evitar contaminación de la muestra para obtener en forma satisfactoria el crecimiento celular.

Consejo genético

La presencia de anomalías cromosómicas estructurales balanceadas en la pareja es causa importante de abortos a repetición y provee las bases para el consejo genético. Si el cariotipo de la pareja es normal y en un próximo embarazo presentan un aborto, se debe realizar el estudio citogenético del material ovular para obtener información acerca del pronóstico en un próximo embarazo. Si en el cariotipo hay alteraciones numéricas o cariotipos desbalanceados está indicado el diagnóstico prenatal, que se puede realizar antes de la implantación por procedimientos de micromanipulación, y en etapas más avanzadas por medio de la biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis o cordocentesis. También se debe realizar la evaluación citogenética de todo el núcleo familiar en etapa reproductiva (ver cap. 5)

Si la pareja tiene aumento de riesgo de alteraciones cromosómicas en embarazos subsecuentes se pueden dar las siguientes recomendaciones, dependiendo de cada caso: desi-

stir de la idea de un embarazo, adopción, inseminación artificial con semen de donante cuando el hombre es el portador de la alteración cromosómica y fertilización in vitro con donación de óvulos cuando la mujer es la portadora (Remohi et al, 1996).

FACTORES ENDOCRINOS

Las alteraciones endocrinas constituyen un factor etiológico importante en la pérdida recurrente del embarazo en etapas precoces porque repercuten de manera importante en la ovulación, nidación, implantación y estadios tempranos post implantación. En la valoración endocrina se deben descartar desórdenes metabólicos maternos, alteraciones de la fase luteal y anomalía de los niveles de progesterona post-concepcionales porque de éstos depende una serie de procesos endocrinos que conllevan a una implantación exitosa con evolución satisfactoria del embarazo.

Fase luteal inadecuada

La progesterona es la principal hormona que interviene en la conversión del endometrio delgado y poco vascularizado, característico la fase proliferativa, al endometrio grueso y muy vascularizado, característico de la fase secretora, que es el adecuado para la implantación del embrión. Este soporte luteal es importante desde el momento de la concepción hasta la semana 8 postfecundación, etapa en la cual el trofoblasto ha adquirido suficiente desarrollo esteroidogénico para sostener el embarazo.

Se define como fase luteal inadecuada a una alteración de la segunda fase del ciclo diagnosticada por un desfase de más de dos días en la evaluación histológica de la muestra endometrial, en relación con el día de la ovulación. Es una causa que explica del 23% al 60% de los casos con PFR. Fase luteal corta es aquella con menos de 10 días de duración y no muestra co-relación sincrónica con los datos histológicos del endometrio (Jones, 1989).

Frecuentemente, las alteraciones en las etapas tempranas del embarazo resultan por un defecto en la implantación debido a un inadecuado ambiente endometrial. El término de fase luteal inadecuada puede ser correlacionado con un endometrio que tiene una respuesta desfavorable a la estimulación con progesterona, con la presencia de receptores de estrógenos en forma predominante, con disminución de receptores de progesterona o con baja producción de progesterona por el cuerpo lúteo.

Una fase luteal adecuada depende de una fase folicular óptima porque todos los factores que afectan el crecimiento folicular se reflejan en la calidad y duración de la fase luteal y en los niveles de progesterona resultantes. Se ha determinado que niveles de progesterona de 3 a 5 hg/ml o más en la mitad de la fase luteal son indicativos de ovulación, pero

en la fase luteal normal se observan niveles de progesterona en forma seriada por encima de 10 a 15 hg/ml. Debido a la dificultad que representa la determinación seriada de la progesterona, se ha señalado que una sola determinación por encima de 10 hg/ml refleja una adecuada fase luteal (Hensleigh and Fainstat, 1979).

La elevación de los niveles de hormona luteinizante (LH) en la fase folicular antes de la ovulación permite completar la primera división meiótica, fase en la que se había quedado arrestado el oocito desde la vida fetal. El tiempo entre la primera división meiótica y la fertilización es importante para la calidad del embrión y el pronóstico del embarazo porque cuando este lapso es muy largo y la exposición del oocito a la LH ha sido muy extensa el pronóstico es malo y los embriones son usualmente reabsorbidos. Los niveles elevados de LH en etapas tempranas de la fase folicular pueden favorecer la maduración temprana de los folículos con liberación de oocitos postmaduros o envejecidos que son difíciles de fertilizar (Guerrero and Rojas, 1979).

Por medio de estudios inmuno-histoquímicos se han detectado receptores para LH/HCG a nivel de las glándulas y del estroma del endometrio en sus diferentes fases que permiten que ocurran interacciones inmunológicas en la decidua necesarias para asegurar que el embrión se implante exitosamente; sin embargo, no se ha podido demostrar que los niveles de LH elevados en la fase luteal tengan relación determinante en la presencia de endometrio anormal y retardado (Li et al, 1993).

Se han detectado niveles altos de andrógenos en pacientes con pérdida de embarazos tempranos, el mecanismo por el cual el hiperandrogenismo repercute en el embarazo es desconocido. Una posible explicación es que los precursores para la producción de estrógenos son los

andrógenos y niveles elevados de testosterona en el fluido folicular podría llevar a atresia del folículo y efectos adversos en la calidad del oocito.

El diagnóstico de una fase luteal inadecuada puede ser realizado con la ayuda de la curva de temperatura basal, el seguimiento del tamaño folicular por ultrasonido en etapa preovulatoria, la biopsia de endometrio y la determinación en forma simple y seriada de niveles de progesterona. Los defectos de la maduración del endometrio en mujeres con PFR son el resultado de una deficiencia de progesterona; sin embargo, la fase luteal inadecuada se debe a una respuesta anormal del endometrio a la progesterona y no a la producción anormal de ésta por el cuerpo lúteo. Aproximadamente la mitad de las pacientes con defecto de la fase luteal, definidos por biopsia endometrial, tienen niveles de progesterona normal, lo que se indica en estas pacientes existe más un defecto primario de resistencia a nivel del endometrio que una alteración en la producción de progesterona.

A pesar de lo controversial, la terapia con progesterona ha sido el tratamiento de elección en el manejo de la fase luteal inadecuada. Los mejores resultados se obtienen cuando se inicia desde la etapa postovulatoria hasta la semana 8 post concepción. En la tabla 17-1 se muestran los diferentes tipos de presentación de la progesterona.

La administración de HCG en la fase luteal podría teóricamente estimular la síntesis de progesterona y secreción del cuerpo lúteo; sin embargo, hay extensas diferencias en cuanto a los resultados y beneficios de esta hormona en pacientes con PFR. Diversos estudios doble ciego no han podido comprobar las ventajas del uso intramuscular de 10 000 unidades semanales de HCG en pacientes con historia de aborto (Harrison, 1992).

Tabla 17-1. Tipos de presentación de la progesterona.

Tipo	Presentación	Dosis
Progesterona natural	Supositorios intravaginales 2.5-50 mg	25-50 mg/día
Progesterona micronizada	Cápsulas de 100 mg	300 a 600 mg/día Vía oral o intravaginal
Progesterona oleosa	Frasco ampolla de 10 ml (50 mg/ml)	25 a 50 mg/día Vía IM

Los inductores de ovulación como el citrato de clomifeno y la FSH pura recombinante o la combinación de FSH /LH, son una alternativa para incrementar el desarrollo folicular, lo que produce una elevación de los niveles de estrógenos que favorece el desarrollo de un cuerpo lúteo capaz de producir cantidades adecuadas de progesterona.

Diabetes mellitus

Los desordenes metabólicos crónicos como la diabetes mellitus se han relacionado con PFR, pero en la actualidad no se ha podido demostrar un aumento de la incidencia de aborto en la diabética metabólicamente controlada o en la diabética subclínica.

Las diabéticas mal controladas tienen un riesgo elevado de presentar aborto o malformaciones fetales y mayor probabilidad de muerte fetal intrauterina, sobre todo cuando presentan hemoglobina glicosilada elevada en el primer trimestre. La probabilidad de aborto en una diabética controlada es de 15% aproximadamente, y aumenta a 45 % en la que tiene un inadecuado control metabólico (Mioldovik, 1985) (ver cap. 28).

Patología tiroidea

La fertilidad se encuentra afectada por las disfunciones de la glándula tiroides; sin embargo, no hay estudios que señalen

una relación estrecha entre los trastornos tiroideos y la frecuencia de abortos. A pesar de esto, en toda mujer con antecedentes de PFR se debe evaluar la función tiroidea. La presencia de anticuerpos antitiroideos aumenta al doble el riesgo de pérdida fetal en relación con aquellas pacientes que no los tienen (Pratt et al, 1993).

FACTORES ANATÓMICOS

Las alteraciones anatómicas congénitas o adquiridas de la cavidad uterina repercuten en el curso y pronóstico del embarazo y representan 15% de las causas de PFR. Las anomalías uterinas congénitas han sido asociadas con pérdida fetal en el segundo trimestre, aunque la implantación también podría estar afectada lo que impide la evolución normal de un embarazo precoz.

Las anomalías congénitas son consecuencia de un fallo embriológico en la fusión de los conductos müllerianos y ocurren en 0,1% de las mujeres. Los defectos de la fusión uterina incluyen: útero unicorne, septado, didelfo, bicorne e hipoplásico y se asocian con una mayor tasa de PFR que cuando el útero es doble (bicorne, septado y didelfo). En la tabla 17-2 se señalan las malformaciones müllerianas más comunes y su asociación con abortos.

Tabla 17-2. Tipos de malformación y porcentaje de abortos.

Tipo	Características	Porcentaje de abortos
Útero unicorne	Ausencia de un cuerno, puede no presentar cuerno rudimentario controlateral	47% a 62%
Útero bicorne	2 cavidades uterinas separadas, con uno o dos cervix y a nivel de vagina pueden presentar un septum	30% a 50 %
Útero septado	Cavidad uterina de tamaño normal con septum completo o incompleto	26% a 94%, dependiendo del lugar de implantación y anomalía en la placenta
Útero didelfo	Doble cavidad	57% a 71%
Útero hipoplásico o en forma de T	Útero pequeño con constricciones fúndicas	31% en el primer trimestre y 18% en el segundo trimestre

(Andrews and Jones, 1982; Rock and Schlaff, 1985)

Las anomalías uterinas adquiridas relacionadas con PFR son la leiomiomatosis, las sinequias uterinas y la incompetencia cervical. Las sinequias uterinas clínicamente se presentan con infertilidad, hipomenorrea o amenorrea. Estos síntomas son el resultado de alteraciones endometriales que no permiten la implantación y crecimiento embrionario en forma óptima, así como también por limitaciones en el espacio de la cavidad uterina y alteraciones en la vascularización del endometrio que llevan a una placentación inadecuada (Rock and Zacur, 1983).

Los leiomiomas submucosos pueden interferir de igual forma que las sinequias como causa de aborto y se ha relacionado en el 41% de los casos con PFR. Este porcentaje disminuye a 19% posterior a la miomectomía (Diamond and Polan, 1989).

La incompetencia cervical puede ser resultado de defectos congénitos o adquiridos y es causa frecuente de los abortos en el segundo trimestre del embarazo, clínicamente se manifiesta por dilatación cervical amplia con salida de membranas ovulares y partes fetales en ausencia de dolor, sangrado genital o contracciones.

Para el diagnóstico preconcepcional se debe realizar una historia clínica minuciosa y estudios auxiliares clínicos y radiológicos. Clásicamente, la paciente tiene una historia de aborto anterior tardío, dilatación cervical indolora, y, al examen con espéculo, se evidencia la salida de las membranas ovulares a través del orificio cervical. Dentro de los estudios clínicos se encuentran la prueba de la bujía, que consiste en pasar una bujía de Hegar #8 a través del canal cervical en la fase secretora del ciclo menstrual. Si la bujía pasa sin resistencia, es indicativa de incompetencia cervical. Otro estudio clínico es la prueba de tracción, que consiste en someter a tracción un catéter de Foley introducido en la cavidad uterina e inflado con 1 cc de solución. Si el catéter sale con facilidad al realizar una tracción, es probable el diagnóstico de incompetencia cervical.

El diagnóstico de incompetencia cervical por medio de la histerosalpingografía se realiza al desaparecer el ángulo útero-cervical y porque aparece una apertura de 8 mm o más a nivel del orificio cervical interno (Palmer, 1961). La ultrasonografía se ha convertido en la única alternativa para el diagnóstico durante el embarazo. Con este método se puede observar una invaginación de las membranas dentro del canal cervical, conocido como "signo del reloj de arena" o, al evaluar el orificio cervical interno, determinar un diámetro mayor de 23 mm.

Aspectos diagnósticos

El diagnóstico de las anomalías uterinas puede ser realizado por medio de histerosalpingografía, histeroscopia, ecosonografía o histerosonografía. La histero-salpingografía y la ecosonografía permiten el diagnóstico de las anomalías müllerianas y la presencia de miomas submucosos, así como la posibilidad de incompetencia cervical. Estudios recientes recomiendan la evaluación rutinaria de todas las pacientes con aborto habitual mediante ultrasonido, previa instilación de solución salina para una mejor visión de la cavidad uterina y del tamaño y localización de la patología endometrial (Keltz et al, 1997). La laparoscopia también está indicada para una evaluación más precisa de las anomalías müllerianas.

Aspectos terapéuticos

El tratamiento quirúrgico de los miomas está indicado cuando son submucosos y hay el antecedente de aborto en primer y segundo trimestre. El procedimiento puede ser realizado por laparoscopia o por histeroscopia operatoria. El método ideal para el tratamiento de las sinequias y septos uterinos es la histeroscopia con resectoscopia seguido de administración de estrógenos conjugados por 2 meses, por VO con la finalidad de favorecer una proliferación endometrial en forma rápida, así como la colocación de un dispositivo intrauterino con el propósito de prevenir nuevas sinequias (Diamond and Polan, 1989).

En los casos de úteros hipoplásicos por dietilestil-bestrol así como en los didelfos y bicornes es recomendable la observación. El cerclaje uterino está indicado en los casos de incompetencia cervical y en forma preventiva en los casos de embarazos con anomalías müllerianas. Se practica generalmente después de la semana 14, porque la mayoría de los productos con anomalías cromosómicas son expulsados en forma natural antes de este período y se evita la continuación de un producto anormal (ver cap. 41).

FACTORES INFECCIOSOS

Aunque ciertas infecciones han sido asociadas con aborto espontáneo, ningún agente infeccioso ha podido ser relacionado como causa de PFR. Entre los agentes infecciosos que se han señalado como causales de aborto se encuentran: **Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus agalactiae y Listeria monocytogenes**, también los virus de la rubéola, el citomegalovirus y el virus del coxsackie están relacionados con aborto espontáneo pero no a PFR (ver cap. 31 y 32).

FACTORES INMUNOLÓGICOS

Hasta hace pocos años, habían parejas con antecedente de PFR cuya causa no estaba relacionada con alteraciones cromosómicas, defectos anatómicos ni problemas hormonales y eran diagnosticados de causa inexplicable o idiopática. Investigaciones recientes indican que el 40% de los casos de infertilidad de causa desconocida y el 80% de los casos de PFR inexplicada pueden ser atribuidos a factores inmunológicos, por lo que se han desarrollado nuevos exámenes y tratamientos para el adecuado manejo de estos casos (Coulan et al, 1996).

El sistema inmunológico es el más complejo de todos los sistemas del organismo y su principal función es la defensa ante enfermedades. Esto se logra al responder en forma inmune ante las proteínas extrañas neutralizando o destruyendo su antígeno. Un antígeno, es una proteína en la superficie de la célula que la identifica como propia o extraña y que estimula la producción de anticuerpos, que son compuestos complejos formados por leucocitos séricos que al unirse a los antígenos de la superficie celular la destruyen y evitan la infección.

El embarazo está integrado por una información genética proveniente de la pareja. La respuesta inmunológica autoinmune está representada por auto-anticuerpos que atacan y rechazan a sus propias proteínas considerándolas como extrañas. Los problemas autoinmunes indican una respuesta adversa de la madre a la contribución genética del padre, lo que desencadena el rechazo de las proteínas del hombre. En la actualidad ambos desordenes inmunológicos pueden ser determinados mediante evaluaciones hematológicas.

Autoinmunes

Durante decenios se ha relacionado los trastornos del sistema inmunitario, como el lupus eritematoso sistémico (LES), con un mayor riesgo de aborto; sin embargo, actualmente se sabe que las pérdidas fetales en mujeres que padecen LES pueden tener relación con los anticuerpos antifosfolípidos (AAF), aunque estos anticuerpos pueden estar presentes en mujeres sanas con antecedente de PFR.

Síndrome antifosfolípidos. En la embarazada, los fosfolípidos de la placenta actúan como filtro de los nutrientes y desechos celulares que pasan a través de la sangre materna al feto y viceversa. Los anticuerpos por sí solos no pueden condicionar aborto, pero su presencia indica que un proceso autoinmune anormal podría interferir en la función de los fosfolípidos con mayor probabilidad de aborto, pérdida fetal en el segundo trimestre, restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia (Branch et al, 1990).

El síndrome se caracteriza por la presencia de niveles séricos significantes de anticuerpos antifosfolípidos y uno o más de los siguientes hallazgos clínicos: PFR, trombosis arterial y venosa, trombocitopenia autoinmune y anemia hemolítica autoinmune. El síndrome es causa de PFR en el 5% al 10% de las mujeres con PFR (Parazzini et al, 1991). Los anticuerpos más usados para el diagnóstico son el anticoagulante lúpico (AL) y el anticuerpo anticardiolipina (ACL).

A pesar de que el examen de ACL se hace de rutina en muchas unidades de infertilidad, esta prueba no puede identificar todos los procesos autoinmunes que causan PFR, por lo que se recomienda una evaluación inmunológica completa para determinar la presencia de otros anticuerpos antifosfolípidos. La presencia de uno o más de los anticuerpos antifosfolípidos indican que la mujer presenta una respuesta inmune, como causa de PFR. Los resultados de ACL son expresados en forma semicuantitativa (negativa, positivo bajo, positivo mediano y positivos alto), los resultados positivos bajos tienen poca significación clínica, mientras que los positivos medianos y altos tienen gran significación en el diagnóstico del síndrome antifosfolípidos (ACOG, 1995).

El tiempo parcial de tromboplastina (TPP) es un examen de despistaje del anticuerpo anticoagulante lúpico, pero tienen una alta incidencia de falsos positivos. Las pacientes con TPP positivo deberían tener otros exámenes más específicos como el tiempo coagulante de caolín y neutralización de las plaquetas, para confirmar la presencia de la actividad de los anticuerpos del anticoagulante lúpico (Infante et al, 1991).

Alrededor de 4% de las mujeres con antecedente de PFR presentan AL positivo y 9% de las pacientes que presentan LES presentan el AL y el TPP positivo. Debido a que algunas circunstancias pueden causar falsos positivos para estos exámenes, es importante determinar la persistencia de una prueba positiva con controles cada 6 a 8 semanas. Los pacientes con antecedente de PFR, fallas en la implantación, trombosis, trombocitopenia, TPP elevado o LA positivo, problemas de infertilidad asociados con endometriosis, falla prematura del ovario, múltiples procedimientos de fertilización in vitro negativos e infertilidad inexplicada tienen aumento del riesgo de sufrir el síndrome antifosfolípidos. La tasa de nacidos vivos en pacientes con este síndrome que no reciben tratamiento es de un 11% a un 20%. En los casos que reciben tratamiento adecuado la tasa de nacidos vivos se incrementa de un 70% a un 80% (ACOG, 1995).

Anticuerpos antinucleares. Los anticuerpos antinucleares (ANA) reaccionan contra los histones, que son proteínas que forman las partes menores del DNA de los núcleos celulares, por lo que la presencia de anticuerpos que afecten estos histones implica la presencia de inmunidad hacia los componentes del DNA celular. Los ANA pueden estar presentes en algunas personas sanas o en las que presentan las

siguientes enfermedades inmunológicas: LES, esclerosis sistémica progresiva, síndrome de Sjogren's, esclerodermia, polimiositis y dermatomiositis. También está presente en personas que toman drogas como hidralazina, procainamida e isoniazida. La presencia de ANA significa que puede haber un proceso autoinmune oculto que afectará el desarrollo de la placenta y del embarazo; sin embargo, el mecanismo mediante el cual los ANA producen PFR no se conoce con exactitud (Petri et al, 1987).

Anticuerpos antitiroideos. La presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomiales en pacientes embarazadas aumenta el doble del riesgo de aborto con relación a las que no lo presentan y estas pacientes presentan un aumento del riesgo de disfunción tiroidea en el puerperio. Las pruebas más usadas para la determinación de anticuerpos antitiroideos en PFR son la pruebas de hemaglutinación y ELISA (Stagnaro-Green et al, 1990).

Aspectos terapéuticos. El tratamiento para los factores autoinmunes incluye la administración preconcepcional de heparina en bajas dosis, aspirina y prednisona. La heparina se utiliza en las pacientes con síndrome antifosfolípidos, a la dosis de 5 000 a 10 000 U cada 12 horas por vía subcutánea, con el objeto de evitar las alteraciones de coagulación. La prednisona se utiliza a la dosis de 40 a 60 mg por día para disminuir los niveles de anticuerpos, evitar reacciones antiinflamatorias y reducir el riesgo de alteraciones de la coagulación. (Branch et al, 1992). La aspirina es un inhibidor de las prostaglandinas que, a la dosis de 60 a 85 mg/por día, aumenta la prostaciclina y disminuye el tromboxano, con lo que se favorece una disminución de la aglutinación de las plaquetas (Dekker and Sibai, 1993).

La terapia en forma conjunta con aspirina, prednisona, y heparina está indicada en los casos severos porque aumenta el flujo sanguíneo placentario e inhibe el estado procoagulación presente en las pacientes con el síndrome antifosfolípidos. A pesar de que la administración de prednisona es de cuidado en el embarazo, se puede utilizar cuando el tratamiento con heparina y aspirina no ha tenido buenos resultados (Cowchock et al, 1992). También se ha usado la administración intravenosa de inmunoglobulinas procedentes de donantes de la población general con resultados prometedores (Coulam et al, 1996).

Aloinmunes

Hay dos posibles razones para que las mujeres con problemas aloinmunes presenten abortos: que el sistema inmunológico no reconozca el embarazo y que la mujer presente una respuesta inmunológica anormal al embarazo. En los embarazos normales, se desarrollan anticuerpos bloqueadores que circulan en la sangre y enmascaran o dis-

frazan el embarazo para que no sea reconocido como extraño al organismo materno. La pérdida fetal se ha asociado con ausencia de estos anticuerpos (Park et al, 1990).

Entre las pruebas usadas para la determinación de aloinmunes en la parejas con PFR se encuentran las siguientes (Coulam, 1992).

Análisis de detección de anticuerpos a leucocitos. Esta prueba evalúa la respuesta fisiológica de la mujer al embarazo y mide los anticuerpos a leucocitos paternos presentes en sangre materna. Es una prueba que sirve como pronóstico y para iniciar el tratamiento en pacientes con PFR, porque las mujeres con niveles altos de anticuerpos a leucocitos tienen mayor riesgo de pérdida fetal que las que tienen niveles bajos. Sólo las mujeres con bajos niveles de anticuerpos a leucocitos tienen indicación de recibir inmunización con leucocitos de su pareja, por lo que se debe realizar este análisis antes de iniciar el protocolo de inmunización.

Células naturales asesinas (CNA). La respuesta aloinmune puede ser evaluada conociendo el porcentaje de CNA, también conocidas como células CD56+, que circulan en la sangre materna. Las CNA son leucocitos que pertenecen a un grupo primitivo de células que destruyen cualquier elemento que reconocen como extraño. Algunos tipos de CNA producen una sustancia llamada factor de necrosis tumoral que es tóxica para el desarrollo del feto. Las pacientes con niveles séricos elevados de estas células tienen aumento de riesgo de falla en la implantación del embrión y, por tanto, para aborto.

La proporción de CNA es determinada por estudios inmunológicos donde se observa un marcador que se denomina CD56 en las células, de ahí el nombre de células CD56+. Un porcentaje de CNA mayor de 12% es considerado anormal. Se ha encontrado una asociación entre la actividad de las CNA y el pronóstico de la concepción y el embarazo, en mujeres con PFR antes y después de inmunoterapia. Las mujeres con disminución de la actividad de las CNA después de la inmunoterapia salen embarazadas y tienen recién nacidos sanos, mientras que las que tienen aumento de la actividad después de la inmunoterapia no salen embarazadas después de 12 meses de tratamiento (Makida et al, 1991).

Toxicidad embrionaria. Las citoquinas son sustancias mediadoras de la respuesta inmunológica a las cuales se le atribuyen diferentes propiedades: algunas estimulan el crecimiento de las células, otras más bien lo inhiben, algunas presentan reacciones inflamatorias mientras otras inhiben respuestas inflamatorias en las células.

Así como se han identificado una gran variedad de citoquinas y mediadores solubles que favorecen la implantación y el crecimiento del embrión en el tejido decidual, también se han identificado factores embriotóxicos (citoquinas) en la circulación sanguínea de mujeres con PFR. La prueba de toxicidad embrionaria mide estos factores tóxicos y su prevalencia en mujeres con PFR es de 24%. Para realizar la prueba se toma una muestra de suero de la paciente que es incubada con embriones de ratones, si el embrión muere demuestra que está presente una citoquina tóxica al embrión. La terapia con inmunoglobulina endovenosa (IgEV) controla estas citoquinas y permite el progreso normal del embarazo (Ecker et al, 1993).

Aspectos terapéuticos. Para una mujer que presenta bajos niveles de anticuerpos a leucocitos, la inmunización con leucocitos del esposo incrementa la tasa de nacimientos vivos de 10% a 60% y a la vez evita posibles complicaciones como: restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino y defectos congénitos. La inmunización puede ser realizada con cápsulas vaginales de plasma seminal, introducidas dos veces por semanas desde la precepción hasta la semana 28 de gestación.

La terapia con IgEV es también efectiva, aunque es más costosa, y es el tratamiento recomendado para las mujeres con niveles bajos de anticuerpos a leucocitos. Cuando el tratamiento se inicia en la etapa preconcepcional y continúa hasta la semana 28, la tasa de éxito de la IgEV es del 70%. La IgEV también está indicada en el tratamiento de pacientes con niveles circulantes elevados de CNA, prueba de toxicidad embrionaria positiva y en pérdidas fetales no explicadas (Gatenby et al, 1993).

FACTORES AMBIENTALES

Generalmente una sustancia que resulta tóxica en la embarazada puede estar implicada en aborto, de esta manera se han estudiado los efectos que podrían tener ciertas drogas en el embarazo. Se ha encontrado un incremento en la tasa de abortos en las mujeres que fuman más de 10 cigarrillos diarios y en aquellas que ingieren alcohol dos veces por semana. Algunos agentes anestésicos como la anilina, el óxido etileno y el formaldehído pueden causar pérdida fetal, incluso con niveles bajos de exposición (Polifka and Friedman, 1991) (ver cap. 30).

SIGNOS ECOSONOGRÁFICOS TEMPRANOS DE ANORMALIDAD

En etapas tempranas del embarazo 25% de las pacientes pueden presentar sangrado genital escaso tipo manchas, calambres en hemiabdomen inferior, con o sin modificaciones del cuello uterino. El 50% de estos casos presentan muerte embrio-fetal y aborto espontáneo. El manejo de la

paciente en forma apropiada depende del estado clínico del cuello uterino, la determinación de los niveles hormonales de la subunidad β de HCG y la evaluación ecosonográfica.

El diagnóstico ecosonográfico de falla temprana del embarazo depende de la edad gestacional. Así se puede observar que a la semana 2 postconcepción la pérdida del embarazo es considerada subclínica porque no hay evidencia ecosonográfica de embarazo; entre las semanas 5 y 6 el diagnóstico se basa en la presencia y alteraciones del saco gestacional; entre las semanas 7 y 8 se diagnostica por la ausencia de embrión, de actividad cardíaca o saco gestacional anormal y entre las semanas 9 y 12 se evidencia muerte embrionaria y usualmente se ven anomalías en la cabeza y el corazón.

Alteraciones del saco gestacional

Un saco gestacional anormal es aquel que al ser evaluado por ecosonografía transabdominal presenta un diámetro de 25 mm o más y ausencia de embrión o de un saco gestacional con 20 mm de diámetro sin saco vitelino. En la evaluación ultrasonográfica transvaginal se considera anormal la presencia de saco gestacional de 8 mm o más de diámetro con ausencia de saco vitelino o saco gestacional de 16 mm o más de diámetro sin evidencia de embrión (Levi et al, 1988).

Otros criterios ecográficos de mal pronóstico son los siguientes: saco gestacional con implantación baja, reacción decidual menor de 2 mm, saco gestacional con morfología distorsionada, reacción decidual con refringencia débil, saco vitelino calcificado o con refringencia ecosonográfica débil, crecimiento del saco gestacional menor de 0,7 mm por día (Nyberg et al, 1986).

Evaluación de la frecuencia cardíaca embrionaria

Los embriones con una distancia céfalo-caudal (CRL) de 5 mm y frecuencia cardíaca mayor de 100 por minuto, son catalogados como normal y de buen pronóstico en el embarazo, mientras que los embriones con frecuencia cardíaca baja tienen mal pronóstico. En la tabla 17-3 se observa la relación entre la frecuencia cardíaca, la CRL y el riesgo de muerte embrionaria.

Unos de los hallazgos frecuentes encontrados en la ecosonografía es la presencia de hemorragia subcoriónica asociada a sangrado genital, la cual es producida por la separación del corion frondoso de la decidua basal o por ruptura del seno marginal. Se localiza, generalmente, entre la decidua capsular, el corion calvo y la decidua verdadera. Cuando el hematoma corresponde a menos del 40% del saco gestacional se considera un signo favorable para la evolución del embarazo. (Nyberg et al, 1987; Stabile et al, 1989).

Tabla 17-3. Relación entre frecuencia cardíaca, distancia céfalo-caudal y riesgo de muerte embrionaria.

Frecuencia Cardíaca (latidos por minuto)	Riesgo de pérdida fetal (%)
80-90	64
90-99	32
100	11
120 o más	Buen pronóstico
CRl menor de 1.5 mm y frecuencia cardíaca menor de 110	Mal pronóstico

(Daubilet and Benson, 1995)

Actualmente, por medio de ultrasonido Doppler se puede evaluar el anillo trofoblástico (espacio intervilloso, vellosidades coriónicas y vasos fetales). En pacientes con alto riesgo de pérdida fetal se ha observado un aumento de la resistencia en las arterias espirales después de la semana 12, debido a una invasión del tejido trofoblástico en los vasos espirales. Se ha determinado que una resistencia igual o mayor a 0,55 en las arterias espirales y en el flujo sanguíneo, están asociadas a un mal pronóstico y alta posibilidad de pérdida del embarazo (Jaffe et al, 1995).

CONCLUSIONES

La PFR es una situación importante tanto para la pareja como para el especialista, por el alto número de casos en los que la causa no puede ser explicada y porque, en algunos casos, como en los defectos estructurales, la pérdida fetal no puede ser remediada. Las parejas enfrentan emociones complejas y a menudo buscan información, por lo que el médico debe estar acompañado de un equipo multidisciplinario que lleve a cabo una evaluación diagnóstica completa, para así ofrecer una información segura del pronóstico y del plan de tratamiento a seguir.

Las parejas con más de 2 abortos, requieren consejo médico y una evaluación médica integral para descartar enfermedad médica coexistente. La corrección de factores anatómicos es necesaria para incrementar la probabilidad de obtener un feto a término y los estudios cromosómicos se deben realizar en todas las parejas que presenten PFR. El diagnóstico prenatal está indicado si hay desorden cromosómico o si hay antecedente de un aborto con trisomía autosómica porque sugiere la posibilidad de una aneuploidía recurrente.

Para descartar defectos de la fase luteal se recomienda practicar 2 biopsias de endometrio para establecer relación

con el ciclo menstrual y los niveles de progesterona. En los casos de fase luteal inadecuada está indicada la administración de progesterona. También se deben realizar cultivos endometriales para descartar infección por *Ureaplasma urealyticum*.

Los factores inmunológicos se deben estudiar en todas las pacientes con PFR y en caso de alteración autoinmune indicar tratamiento con aspirina a bajas dosis, esteroides y heparina. Para la determinación de alteraciones autoinmunes se debe hacer la determinación antígenos específicos e iniciar tratamiento con la administración de IgEV o inmunoterapia a la esposa con leucocitos de la pareja.

REFERENCIAS

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Early pregnancy lost. Washington: ACOG Technical Bulletin 1995; No. 212.
- Andrews MC, Jones HW. Impaired reproductive performance of the unicornuate uterus: intrauterine growth retardation, infertility and recurrent abortion in five cases. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(2):173-6.
- Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990; 73:541-5.
- 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(4):614-20.
- Coulan CB, Stephenson M, Stern JJ, Clark DA. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35(4): 352-9.
- Coulan CB. Immunologic tests in the evaluation of reproductive disorders: a critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(2):1844-50.

- Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(5):1318-23.
- Dekker GA, Sibai BM. Lowdose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):214-27.
- Diamond MP, Polan ML. Intrauterine synechiae and leiomyomas in the evaluation and treatment of repetitive spontaneous abortions. *Semin Reprod Endocrinol* 1989; 7:111-4.
- Doubilet PM, Benson CB. Embryonic heart rate in the early first trimester: what rate is normal? *J Ultrasound Med* 1995; 14(6):431-4.
- Drugan A, Koppitch FC, Williams JC, Johnson MP, Moghissi KS, Evans MI. Prenatal genetic diagnosis following recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 1990; 75(3 Pt 1):214-27.
- Ecker JL, Laufer ML, Hill JA. Measurement of embryotoxic factors is predictive of pregnancy outcome in women with a history of recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1993; 81(1):84-7.
- Gatenby PA, Cameron K, Simes RJ, Aldestein S, Bennett MJ, Jansen RP. Treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal lymphocytes: results of a controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1993; 29(2):88-94.
- Guerrero RJ, Rojas OI. Spontaneous abortion aging of human ova and spermatozoa. *N Engl J Med* 1975; 293(12):573-5.
- Harrison RF. Human chorionic gonadotropin (hCG) in the management of recurrent abortion: results of a multicentre placebo-controlled study [see comments]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47(3):175-9. Comment in: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47(3):173.
- Hensleigh PA, Fainstat T. Corpus luteum dysfunction: serum progesterone levels in diagnosis and assessment of therapy for recurrent and threatened abortion. *Fertil Steril* 1979; 32(4):396-400.
- Infante Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss: a case control study. *N Engl J Med* 1991; 325(15):1063-66.
- Jacobs PA, Szulman AE, Fu CN, Ahouse J, Matsuura JS, Wilson CC. Human triploidy: relationship between parental origin of the additional haploid complement and development of partial hydatidiform mole. *Ann Hum Genet* 1982; 46(Pt 3):223-31.
- Jaffe R, Dorgan A, Abramowicz JS. Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the first trimester: value in predicting pregnancy failure or complication. *Am J Roentgenol* 1995; 164(S):1255-8.
- Jones G. Some newer aspects of the marriage mount of infertility. *JAMA* 1989; 147:1123-9.
- Keltz MD, Olive DL, Kim AH, Arici A. Sonohysterography for screening in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1997; 67(4):670-4.
- Levi CS, Lyons EA, Lindsay DJ. Early diagnosis of nonviable pregnancy with endovaginal ultrasound. *Radiology* 1988; 167(2):383-5.
- Li TC, Serle E, Warren MA, Cooke ID. Is endometrial development in the peri-implantation period influenced by high concentrations of luteinizing hormone in the follicular phase? *Human Reprod* 1993; 8(7):1021-4.
- Makida R, Minami M, Takamizawa M, Juji T, Fujii T, Mizuno M. Natural killer cell activity and immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Lancet* 1991; 338(8766):579-80.
- Malpas P. A study of abortion sequences. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1938; 45:93-6.
- Miller JF, Williamson E, Glue J, Gordon Y, Grudzinskas J, Sykes A. Fetal loss after implantation. *Lancet* 1980; 2(8194):554-6.
- Mioldovik M, Sillman C, Holroyde J, Butler J, Wendel J, Siddigi TA. Elevated maternal glycohaemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynaecol* 1985; 153(4):439-42.
- Nyberg DA, Cyr DR, Mack LA. Sonographic spectrum of placental abruptio. *Am J Roentgenol* 1987; 148(1):161-4.
- Nyberg DA, Laing FC, Filly RA. Threatened abortion: sonographic distinction of normal and abnormal gestation sacs. *Radiology* 1986; 158(2):397-400.
- Parazzini F, Acaia B, Faden D, Lovotti M, Marelli G, Cortelazzo S. Antiphospholipid antibodies and recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1991; 77(6):854-8.
- Park MI, Edwin SS, Scott JR, Branch DW. Interpretation of blocking activity in maternal serum depends on the calculation used for calculation of mixed lymphocyte culture results. *Clin Exp Immunol* 1990; 82(2):363-8.
- Petri M, Golbus M, Anderson R, Whiting O, Keefe Q, Corash L, Hellmann D. Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion: a controlled, prospective study of forty-four women. *Arthritis Rheum.* 1987; 30(6):601-6.
- Polifka JE, Friedman JM. Environmental toxins and recurrent pregnancy loss. *Infer Reprod Med Clin N Amer* 1991; 2:195-213.
- Pratt D, Novonty M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Anti-thyroid antibodies and the association with non-organ specific antibodies in recurrent pregnancy loss [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(3 Pt 1):837-41. Comment in: *Am J Obstet Gynecol* 1994; (170)3:956-7.

- Remohi J, Gallardo E, Levy M, Valbuena D, de los Santos MJ, Simon C, Pellicer A. Oocyte donation in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996; 11(9):2048-51.
- Rock JA, Schlaff WD. The obstetric consequences of Uterovaginal anomalies. *Fertil Steril* 1985; 43(5):681-92.
- Rock JA, Zacur HA. The clinical management of repeated early pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1983; 39(2):123-140.
- Simpson JL, Meyers CM, Martin AO. Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril* 1989; 51:811-14.
- Stabile I, Campbell S, Grudzinskas JG. Threatened miscarriage and intrauterine hematomas: sonographic and biochemical studies. *J Ultrasound Med* 1989; 8(6):289-92.
- Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990; 264(11):1422-5.
- Stein Z, Kline J, Susser E, ShROUT-Pwarburton D, Susser M. Maternal age and spontaneous abortion. In: Porter IH, Hook EB, editors. *Human embryonic and fetal death*. New York: Academic Press, 1980.
- Warburton D, Kline J, Stein Z, Hutzler M, Chin A, Hassold. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of subsequent abortion?: evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1987; 41:465-83.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor J. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319(4):189-94.

