El comité editorial encargará al especialista la realización de una publicación original sobre un tema determinado. La revisión tiene como finalidad examinar la bibliografía publicada y situarla en cierta perspectiva. El artículo sintetizará los resultados y conclusiones de las publicaciones sobre el tópico encargado.

Mantendrá el siguiente ordenamiento: título de la revisión, autor/es (apellido y nombre, lugar de trabajo, dirección de correo electrónico del contacto), resumen (en castellano y en inglés) y palabras claves.

Las citas bibliográficas deben presentar la estructura detallada previamente en trabajos originales, y numeradas según aparición en el texto. Las tablas, cuadros y figuras deberán llevar el epígrafe correspondiente y deberán ir adecuadamente referenciados en el texto; si es necesario, el autor especificará en qué parte del texto deben ir intercalados.

En todos los casos el envío de trabajos, comentarios y publicaciones deberá hacerse por correo electrónico a la dirección de la secretaria de SAMeR: info@samer.org.ar

Aborto recurrente de causa endocrina

Silvia Ciarmatori

¹ Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires - Sección Reproducción

Reproducción 2012;27:138-159

*No existe nada en el mundo repartido
más equitativamente que la razón;
todos están lo suficientemente seguros de tenerla.*

Descartes

Introducción

El aborto recurrente o aborto habitual ha sido definido clásicamente como la pérdida consecutiva de 3 o más embarazos (dentro del primer trimestre y principios del segundo). Según esta definición, la prevalencia observada en la población general de este trastorno reproductivo alcanza del 1 al 3% de las pacientes. Esta cifra supera la expectativa natural, ya que desde el punto de vista matemático, teniendo en cuenta que el 10 a 15% de los embarazos clínicos resultan en aborto, el riesgo de 3 abortos consecutivos debería ser del 0.34%. Dado lo traumático que resulta cada pérdida de una gestación para la pareja, hace unos años se decidió comenzar la investigación correspondiente a partir de la segunda pérdida consecutiva, y no esperar a una tercera para iniciar la evaluación. Por este motivo, la ASRM define desde 2008 al aborto recurrente como una enfermedad diferente de la infertilidad que implica la pérdida consecutiva de 2 o más embarazos clínicos, y explícitamente define al embarazo clínico como el embarazo documentado por ecografía o examen histológico.¹

La pérdida recurrente de embarazo es una de las áreas más frustrantes de la medicina reproductiva, puesto que en más del 50% de las parejas que consultan por este motivo no se puede establecer una causa. Existen pocos diagnósticos y estrategias

terapéuticas basadas en la evidencia. Durante años se han sugerido causas probables de este problema, muchas de las cuales están basadas en hipótesis sin un sustento científico. Los estudios sobre evaluación y manejo terapéutico no siempre presentan un diseño adecuado y frecuentemente muestran fallas metodológicas de diferente índole, las cuales no permiten confiar en sus resultados. Entre estos sesgos se incluye la falta de un criterio uniforme para la definición de aborto recurrente (por lo tanto, las poblaciones comparadas suelen ser heterogéneas), selección inadecuada de los controles, seguimiento irregular de las pacientes en los estudios de cohorte, pérdida importante de pacientes durante el seguimiento, falta de exclusión de abortos de fetos aneuploides, tiempo inadecuado de seguimiento, falta de estratificación de los grupos por variables importantes como, por ejemplo, el número de abortos previos y edad, inclusión de pacientes de edad materna avanzada, etc.²

Las dos preocupaciones más importantes que manifiestan las parejas que han pasado por sucesivas pérdidas de embarazo son el tratar de identificar la causa y el poder definir la probabilidad de recurrencia. Lamentablemente, no siempre se puede dar respuesta a estos interrogantes y, en su búsqueda por resolver su angustiante problema, estas parejas recurren, con frecuencia, a tratamientos alternativos con soluciones empíricas, no basados en la evidencia.

Correspondencia: Silvia Ciarmatori
Email: ciarmatoris@yahoo.com.ar

Es importante aclarar algunas definiciones que con frecuencia suelen usarse indistintamente:

- *Aborto esporádico*: pérdida espontánea del producto de la concepción antes de las 20 semanas, o < de 500g.
- *Aborto recurrente*: pérdida consecutiva de 2 o más embarazos clínicos (embarazo documentado por ecografía o examen histológico). También se lo denomina “pérdida recurrente de embarazo” o “aborto a repetición”.
- *Aborto clínico*: pérdida de un embarazo que se produce posterior a la confirmación ecográfica de la presencia de un saco gestacional o en el que se confirma la presencia de un saco gestacional en el material expulsado.
- *Aborto preclínico*: pérdida de un embarazo antes de la 6ª semana de gestación (el saco gestacional está ausente en la ecografía, y la única confirmación con que se cuenta es la sub-unidad β HCG positiva).

Aborto recurrente de causa endocrina

La pérdida recurrente de embarazo puede ser causada por factores genéticos, anatómicos, infecciosos, hemáticos y endocrinos. La menos controvertida de estas etiologías, la genética, es también la menos prevalente: afecta entre el 3 al 5% de las parejas con aborto recurrente. La relación entre el aborto recurrente y las otras etiologías, incluyendo la causa endocrina, no es tan evidente en todos los casos. Pero de todos modos, teniendo en cuenta la importante participación que tiene el entorno hormonal en la regulación de la implantación y desarrollo embrionario inicial, es dable pensar que los desórdenes hormonales tengan efecto sobre estadios iniciales del embarazo. Aunque no se conoce exactamente la prevalencia del factor endocrino en el aborto recurrente, se estima que entre el 8 y el 12% de los casos pueden deberse a alguna alteración endocrina.³ Los desórdenes tiroideos, la diabetes, el síndrome de ovario poliquístico, los defectos de fase lútea, la hiperprolactinemia y la disminución de la reserva ovárica son algunas de las patologías que, se ha sugerido, podrían ser causales de aborto recurrente. En este capítulo se revisará y analizará la evidencia disponible en referencia a la posible participación de estos desórdenes en la génesis del aborto recurrente.

Desórdenes tiroideos y autoinmunidad tiroidea

Los desórdenes tiroideos -hipo e hipertiroidismo- y específicamente, la autoinmunidad tiroidea (AT) en relación a su posible participación en los trastornos reproductivos como la infertilidad y el aborto recurrente, son temas que en los últimos años han atraído la atención de numerosos investigadores. A pesar de que en múltiples estudios se ha confirmado la asociación del hipo e hipertiroidismo y la AT con el aborto recurrente, algunos resultados no muestran las mismas conclusiones, y los mecanismos fisiopatológicos aún no pueden ser explicados.

Función tiroidea durante la gestación

Durante el embarazo normal la función tiroidea sufre profundos cambios. Durante el primer trimestre se produce un incremento del espacio de distribución extratiroidea de la tiroxina (T4) debido al aumento del volumen sanguíneo y la presencia del feto en desarrollo. El aumento del nivel de estrógeno durante la gestación estimula a nivel hepático la síntesis de la proteína transportadora de hormona tiroidea; como consecuencia, disminuye la fracción de hormona no ligada. Esta fracción es la hormona libre, biológicamente activa y responsable de ejercer la acción en los órganos blancos. A nivel renal, la excreción de iodo aumenta durante el embarazo, hecho que puede causar incremento del volumen de la glándula tiroidea en las áreas con deficiencia de iodo. Todos estos cambios generan un desafío para la glándula tiroidea que debe aumentar la síntesis y secreción de sus hormonas para mantener la homeostasis tiroidea global. El aumento de la producción hormonal depende fundamentalmente del adecuado aporte de iodo de la dieta. De todos modos, aún la glándula que recibe adecuado aporte de iodo, pero cuya función es deficitaria, también puede ver limitada su capacidad para responder adecuadamente, ante la mayor demanda hormonal que le impone el embarazo. Un estudio reciente, el cual evaluó la función tiroidea y resultado obstétrico, encontró una asociación lineal entre pérdida fetal y nivel materno de TSH: a mayor nivel de TSH, mayor pérdida gestacional. Lo interesante es que,

en este estudio, se incluían pacientes que presentaban niveles de TSH entre 0.34 y 5.6 mIU/L, valores que clásicamente han sido considerados dentro del rango de la normalidad.

Como se verá posteriormente, en el embarazo temprano las mujeres con anticuerpos (Ac) antitiroideos presentan niveles de TSH superiores, comparados con las mujeres Ac negativas, aunque el nivel promedio de TSH se mantiene dentro del rango normal. Estas mujeres con Ac antitiroideos tienen mayor predisposición a desarrollar hipotiroidismo subclínico o clínico durante el embarazo, probablemente debido a una reserva tiroidea funcional disminuida que no es capaz de compensar la mayor demanda hormonal del embarazo.⁵

Desórdenes tiroideos: hipo e hipertiroidismo y aborto

Desde hace muchos años se sabe que tanto el hipo como el hipertiroidismo manifiesto no tratado durante la gestación se han asociado a infertilidad, pérdida de embarazo y otros resultados reproductivos y obstétricos adversos.⁶⁻⁸

La causa más común de hipertiroidismo en la mujer en edad reproductiva es la enfermedad de Graves, y en segundo lugar, la tiroiditis. Las alteraciones menstruales son entre 2 y 3 veces más frecuentes que en la población general y no se asocian a ningún tipo especial de alteración: pueden presentarse como poli u oligomenorrea, hipo o hipermenorrea.⁹ A pesar de ello, la mayoría de las mujeres hipertiroideas mantienen ciclos ovulatorios diagnosticados por biopsias endometriales.¹⁰ Las manifestaciones de hipertiroidismo durante el embarazo suelen estar enmascaradas porque sus síntomas se solapan con los propios de la gestación. Las complicaciones del hipertiroidismo manifiesto durante la gestación pueden llegar a ser graves. Puede haber compromiso materno (fallo cardíaco congestivo, tormenta tiroidea, palpitaciones, hipersudoración, nerviosismo y disnea),¹¹ del feto (malformaciones congénitas, disminución del crecimiento, taquicardia, bocio, hidropesía e incluso muerte fetal)¹² y sobre el propio embarazo (mayor riesgo de aborto, *abruptio placentae*, parto prematuro y preeclampsia). Estos riesgos desaparecen con el tratamiento adecuado.

El hipotiroidismo clínico y el hipertiroidismo clínico, adecuadamente tratados, no se asocian a mayor riesgo de aborto.

El hipertiroidismo subclínico se define por parámetros bioquímicos, y desde el punto de vista clínico, es asintomático u oligosintomático. Los datos publicados sobre hipertiroidismo subclínico y aborto son escasos y aportan información contradictoria al respecto.¹³ Así, en un amplio estudio en el que se evaluó la función tiroidea en más de 25.000 mujeres gestantes, la mayoría de origen hispano o afroamericano, no se encontró un aumento en la tasa de aborto entre las mujeres con hipertiroidismo subclínico.¹⁴ La prevalencia de esta disfunción en la población estudiada fue del 1.7%. A diferencia de ello, en otro estudio realizado en mujeres embarazadas que padecen el raro síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas se demostró que un ligero aumento en la concentración plasmática de hormonas tiroideas, típico en este síndrome, es perjudicial para el feto y causa un elevado número de abortos.¹⁵ Debe tenerse en cuenta que el perfil bioquímico en estas pacientes no es necesariamente extrapolable al de un hipertiroidismo subclínico propiamente dicho. Finalmente, no se recomienda el tratamiento del hipertiroidismo subclínico en la mujer embarazada, dado que no existe evidencia de que mejore el resultado del embarazo, y podría potencialmente afectar al feto en desarrollo.¹⁶

El hipotiroidismo manifiesto durante la gestación también se asocia a mayor morbilidad materna y fetal. El tratamiento con levotiroxina disminuye el riesgo de estas complicaciones.¹¹ El hipotiroidismo manifiesto, al igual que el hipertiroidismo manifiesto, adecuadamente tratados no se asocian a mayor riesgo de aborto.

Sin embargo, no existen datos concluyentes sobre la repercusión del hipotiroidismo subclínico durante la gestación para la madre y el feto.¹³ Muchos autores aseguran que el hipotiroidismo, tanto clínico como subclínico, se asocian a mayor riesgo de aborto. Una revisión sistemática publicada recientemente, en la que se seleccionaron 38 artículos para evaluar el impacto de la disfunción tiroidea antes de la concepción y en las etapas tempranas de la gestación, encontró que las mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico

tienen casi 4 veces más riesgo de sufrir aborto [*odd ratio* (OR): 3.73, intervalo de confianza (IC) 95%: 1.8-7.6], y dos veces más riesgo de sufrir aborto recurrente (OR: 2.3, IC 95%: 1.5-3.5), que las mujeres con función tiroidea normal.¹⁷

La causa más frecuente de deficiencia de hormona tiroidea durante la gestación parece ser la AT. Así lo demuestra una revisión de 14 artículos que incluyó 14.148 mujeres embarazadas: la prevalencia de Ac antitiroideos fue de 10.8%, y la presencia de estos Ac mostró una fuerte asociación con hipotiroidismo materno.¹⁸

En toda mujer con antecedente de aborto recurrente debe evaluarse la función tiroidea mediante la determinación de TSH (seguida de una determinación de T4 libre si los valores de TSH son anormales), previamente al embarazo o ni bien se diagnostica la gestación

La relación entre disfunción tiroidea subclínica y pérdida gestacional es compleja. Todavía no está aclarado si la mayor incidencia de aborto que se observa se relaciona con la deficiencia hormonal, con la AT o con ambas. Un estudio publicado recientemente por el grupo de Negro que evaluó la tasa de aborto entre mujeres sin Ac antitiroideos, encontró que la misma era casi un 70% mayor entre las mujeres que presentaban valores de TSH entre 2.5-5.0mIU, comparada con las mujeres que presentaban valores de TSH inferiores a 2.5mIU/L (6.1% vs 3.6%, $p=0.006$).²⁰ Los autores concluyen que la hipofunción tiroidea puede ser un factor independiente para el riesgo de aborto recurrente.

A pesar de no conocerse exactamente el mecanismo fisiopatológico, si el hipotiroidismo subclínico se diagnostica antes de la gestación, está indicado el tratamiento con levotiroxina, por sus potenciales efectos beneficiosos.^{13,16} La recomendación es alcanzar concentraciones de TSH inferiores a 2.5 mU/ml, antes del embarazo. Una vez logrado el embarazo, es necesario incrementar la dosis entre un 30 y 50% alrededor de las 4 y 6 semanas de gestación, para intentar mantener concentraciones inferiores a 2.5 mU/l durante el primer trimestre y menores a 3 mU/l durante el segundo y el tercer trimestre.¹⁶ Es importante reevaluar TSH después de 30 días de haber iniciado el tratamiento o de haber realizado una modificación en la dosis.¹³

Enfermedad tiroidea autoinmune

La AT es el desorden autoinmune más frecuente en edad reproductiva: su prevalencia oscila entre el 5 y el 15%. Es 5 a 10 veces más común en mujeres que en hombres y puede cursar sin disfunción tiroidea. El efecto de los estrógenos promoviendo la autoinmunidad, los factores genéticos, y quizás, ciertas anomalías del cromosoma X, pueden explicar la alta prevalencia de AT en las mujeres. Entre las mujeres embarazadas se ha descrito una prevalencia de la AT de hasta 20%.²¹ Los Ac antitiroideos más observados son los Ac antiperoxidasa (TPO) y antitiroglobulina (TG).

La relación entre las anomalías autoinmunes y falla reproductiva ha sido extensamente estudiada. Numerosos estudios han evaluado el efecto de la AT sobre la infertilidad y el aborto, aunque es difícil la interpretación de los resultados por diferentes razones. La variabilidad observada entre los resultados puede explicarse por la gran heterogeneidad de las poblaciones de mujeres estudiadas, por el diseño retrospectivo y no controlado de la mayoría de los estudios, por los tamaños muestrales de las poblaciones estudiadas (en general series pequeñas), y por las diferencias en los ensayos utilizados para la detección de la AT. De todos modos, y a pesar de que los resultados no son concluyentes, la evidencia tiende a señalar una mayor prevalencia de AT entre las mujeres infértiles y las pacientes abortadoras.

• Autoinmunidad tiroidea y aborto espontáneo

Hace más de 20 años que fue publicado el primer estudio que reconoció una asociación entre la AT y el aborto espontáneo. Se trató de un hallazgo casual, dado que el estudio había sido diseñado para investigar la prevalencia y etiología de la tiroiditis postparto en mujeres eutiroideas.²² Con ese objetivo había sido evaluada la función tiroidea y la AT en 552 mujeres que cursaban el primer trimestre del embarazo en el área metropolitana de Nueva York. A medida que el estudio avanzaba se observó una gran incidencia de aborto en la cohorte, especialmente en el grupo de mujeres con Ac positivos. En este grupo, llamativamente, la tasa de aborto duplicaba la tasa de aborto de las mujeres Ac negativas (17 vs 8.4%; $p=0.011$). La mayor tasa de aborto en el grupo de mujeres con

Ac positivos resultó ser independiente de los datos demográficos, del nivel de TSH o del título de anticuerpos, de los antecedentes obstétricos, de la edad materna o de la presencia de Ac anticardiolipinas (estos últimos son causa conocida de aborto recurrente).

A partir de ese momento numerosos grupos en distintas partes del mundo se dedicaron a evaluar la posible asociación entre los Ac antitiroideos y el aborto espontáneo y el aborto recurrente. A la fecha, 13 estudios han investigado la asociación entre Ac antitiroideos y aborto espontáneo, en diferentes países y en diferentes poblaciones (poblaciones no seleccionadas o poblaciones sometidas a procedimientos de reproducción asistida). Los estudios utilizaron diferentes diseños: mientras que en algunos de ellos se evaluaba la incidencia de aborto entre las mujeres con Ac positivos y se las comparaba con las mujeres Ac negativos, en otros se estudiaba la prevalencia de Ac antitiroideos entre las pacientes abortadoras. Muchos de estos estudios fueron de carácter retrospectivo. En todos ellos se habían excluido a las pacientes con Ac antifosfolípidos por ser potencialmente causa de aborto. En el Cuadro 1 se enumeran los estudios que evaluaron la función tiroidea y la relación con aborto esporádico.

A pesar de que no todos los estudios arriban a las mismas conclusiones, la mayoría encuentra asociación entre los Ac antitiroideos y el aborto

espontáneo. De estos estudios vale la pena comentar el de Negro y col publicado en 2006 en donde se evaluó el nivel de TSH y la presencia de TPO en 984 mujeres del Sur de Italia durante el primer trimestre de embarazo. La mujeres con Ac positivos (n=115) se las dividió en 2 grupos: una mitad (n=57) recibió tratamiento con levotiroxina, en una dosis acorde al nivel de TSH. Las restantes mujeres con Ac positivos (n=58), junto con los 869 controles, no recibió tratamiento. La tasa de aborto en las mujeres con Ac positivos no tratadas fue del 13.8%, mientras que entre las mujeres con Ac positivos tratadas fue de 3.5%, muy similar a la de las mujeres controles (sin AC antitiroideos), que fue del 2.4%. Claramente entre las mujeres con Ac positivos que recibieron tratamiento con levotiroxina se observó una incidencia mucho más baja de aborto, estadísticamente significativa. Las mujeres con Ac positivos no tratadas mostraron a lo largo de la gestación y en el postparto niveles más altos de TSH y niveles de T4 libre más bajos, comparados con los de las pacientes con Ac positivos tratadas o con los controles. Esto señala, en parte, la importancia de una adecuada función tiroidea para el mantenimiento de la gestación, como se comentará más adelante.

También ha sido evaluado el impacto de la AT sobre los embarazos concebidos mediante procedimientos de fertilización *in vitro* (FIV). Un estudio del mismo grupo de Negro, publicado en

Cuadro 1. Estudios que evaluaron la asociación entre aborto espontáneo esporádico y Ac antitiroideos.

Autor	Año	Mujeres Ac AT + % de abortos	Mujeres Ac AT - % de abortos	Valor de p	Asociación encontrada
Stagnaro-Green y col. ²²	1991	100 (17%)	392 (8.4%)	p<0.05	Positiva
Gliouer y col. ²³	1991	45 (13.3%)	360 (3.3%)	p<0.005	Positiva
Lejeune y col. ²⁴	1993	23 (24%)	340 (5%)	p<0.005	Positiva
Singh y col. ^{*25}	1995	106 (32%)	381 (16%)	p<0.05	Positiva
Iijima y col. ²⁶	1997	24 (10.4%)	52 (5%)	p<0.05	Positiva
Kim y col. ^{*27}	1998	10 (40%)	35 (11%)	p<0.05	Positiva
Muller y col. ^{*28}	1999	12 (33%)	42 (19%)	NS	Negativa
Bagis y col. ²⁹	2001	108 (50%)	768 (12.5%)	p<0.001	Positiva
Poppe y col. ^{*30}	2003	17 (53%)	87 (23%)	p<0.05	Positiva
Seiro Netto y col. ³¹	2004	29 (10.3%)	505 (1.9%)	p<0.05	Positiva
Ghafoor y col. ³²	2006	212 (36.3%)	1.288 (1.8%)	p<0.01	Positiva
Negro y col. ³³	2006	115 (13.8%)	869 (12.4%)	p<0.05	Positiva
Negro y col. ^{*34}	2007	42 (23.8%)	374 (11.5%)	NS	Negativa

Abreviaturas

Mujeres Ac AT +: mujeres con autoinmunidad tiroidea.

Mujeres Ac AT -: mujeres sin autoinmunidad tiroidea.

* Estudios que evaluaron la asociación entre aborto espontáneo

y AT en pacientes sometidas a procedimientos de reproducción asistida.

2007, no encontró diferencias en la tasa de embarazo a término entre mujeres con AT+ que embarazaron por FIV vs mujeres sin Ac antitiroideos, aunque las mujeres con AT que no embarazaron o sufrieron aborto presentaban valores de TSH más elevados (>2.8 mIU/l).³⁴ A diferencia de estos resultados, un metaanálisis publicado en 2010 sobre el análisis de cuatro estudios prospectivos concluyó que las mujeres eutiroideas subfértiles, con Ac antitiroideos que logran embarazar a través de un procedimiento de FIV, tienen casi el doble de riesgo de sufrir un aborto (RR: 1.99, IC 95%: 1.42-2.79, $p < 0.001$).³⁵ No obstante, según este metaanálisis, no hubo diferencias en la tasa de embarazo clínico y la tasa de parto entre las mujeres eutiroideas con Ac antitiroideos, comparadas con las mujeres sin estos Ac.

• Autoinmunidad tiroidea y aborto recurrente

Paralelamente a los estudios que evaluaron la relación entre aborto esporádico y Ac antitiroideos, varios estudios se enfocaron en investigar una posible asociación entre aborto recurrente y estos anticuerpos. A la fecha, han sido publicados casi 20 estudios dedicados a evaluar esta relación, alcanzando diversos resultados. Los estudios presentan diferente diseño metodológico; la mayoría son de tipo comparativo y utilizaron distintos grupos control. Por otra parte, hubo grandes diferencias en el tamaño muestral de las poblaciones estudiadas. A pesar de estas diferencias, la mayoría de ellos encontró una asociación entre la presencia de Ac antitiroideos y el aborto recurrente; solo cuatro estudios no encontraron una asociación estadísticamente significativa. En los Cuadros 2 y 3 se

Cuadro 2. Estudios que evaluaron la prevalencia de Ac antitiroideos en pacientes con antecedente de aborto recurrente versus no abortadoras.

Autor	Año	Tipo de estudio	Pacientes evaluadas	Mujeres con Ab R/Ac AT + (%)	Mujeres sin Ab R/Ac AT + (%)	Odd Ratio*	Asociación encontrada
Pratt y col. ³⁶	1993	Retrospectivo, caso-control.	45 mujeres con antecedente de Ab R eutiroideas. 100 donantes de sangre sanos.	14/45 (31%)	19/100 (19%)	1.93 (0.86–3.37)	Positiva
Bussen & Steck. ³⁷	1995	Retrospectivo, caso-control.	22 mujeres con antecedente de Ab R eutiroideas. 22 multiparas eutiroideas. 22 nuliparas eutiroideas.	8/22 (36%)	3/44 (7%)	7.81 (1.82–33.6)	Positiva
Roberts y col. ³⁸	1996	Retrospectivo, caso-control.	11 mujeres con antecedente de Ab R. 11 mujeres sanas. 11 mujeres con antecedente de Ab. 10 mujeres no embarazadas. 10 mujeres con antecedente de Ab inducido.	4/11 (31%)	2/41 (5%)	$p < 0.01$	Positiva
Roussev y col. ³⁹	1996	Retrospectivo, caso-control.	45 mujeres con antecedente de Ab R. 15 mujeres sanas.	4/45 (9%)	0/15 (0%)	$p > 0.05$ (NS)	Negativa
Bussen & Steck. ⁴⁰	1997	Retrospectivo, caso-control.	28 mujeres con antecedente de Ab R eutiroideas. 28 multiparas eutiroideas.	11/28 (39%)	2/28 (7%)	8.41 (1.70–42.8)	Positiva
Esplin y col. ⁴¹	1998	Retrospectivo, caso-control.	74 mujeres con antecedente de Ab R eutiroideas. 75 multiparas eutiroideas.	22/74 (29%)	28/75 (37%)	0.71 (0.50–1.01)	Negativa
Kutteh y col. ⁴²	1999	Retrospectivo, caso-control.	700 mujeres con antecedente de Ab R eutiroideas. 200 donantes de sangre sanas.	158/700 (23%)	29/200 (15%)	1.72 (1.12–2.65)	Positiva
Reznikoff-Etievant y col. ⁴³	1999	Retrospectivo, de cohorte.	678 mujeres con antecedente de Ab R eutiroideas (no hubo grupo control).	20/678 (29%)	NC	NC	-
Dendrinis y col. ⁴⁴	2000	Retrospectivo, caso-control.	31 mujeres con antecedente de Ab R. 15 mujeres con antecedente de 1 o más embarazos.	11/30 (37%)	2/15 (13%)	3.76 (0.71–19.8)	Negativa
Mecacci y col. ⁴⁵	2000	Retrospectivo, caso-control.	51 mujeres con antecedente de Ab R o feto muerto. 69 control sin abortos previos.	20/51 (39%)	10/69 (15%)	3.81 (1.95–9.14)	Positiva
Marai y col. ⁴⁶	2004	Retrospectivo, caso-control.	38 mujeres con antecedente de Ab R. 20 mujeres infértiles sin antecedente de Ab.	8/38 (21%)	0/20 (0%)	$p = 0.001$	Positiva
Shoenfeld y col. ⁴⁷	2006	Retrospectivo, caso-control.	109 mujeres con antecedente de Ab R. 120 controles sanos.	24/109 (22%)	14/120 (11.6%)	3.79 (1.2–11.7)	Positiva
Iravani y col. ⁴⁸	2008	Retrospectivo, caso-control.	641 mujeres con antecedente de Ab R. 269 mujeres con paridad previa.	157/641 (24.5%)	34/269 (12.6%)	2.24 (1.5–3.35)	Positiva
Bellver y col. ⁴⁹	2008	Retrospectivo, caso-control.	30 mujeres con antecedente de Ab R. 32 mujeres sanas.	1/30 (3.6)	5/32 (15.6)	0.19 (0.02–1.70)	Negativa

Abreviaturas

Mujeres Ab R: mujeres con antecedente de aborto recurrente.

Mujeres sin Ab R: mujeres sin antecedente de aborto recurrente.

Ac AT +: mujeres con autoinmunidad tiroidea.

Ab: aborto espontáneo.

NC: no corresponde.

* En aquellos estudios en donde no estaba disponible el *odd ratio* se colocó el valor de *p*.

Cuadro 3. Estudios que evaluaron la incidencia de aborto recurrente en pacientes con AT versus sin AT.

Autor	Año	Tipo de estudio	Pacientes evaluadas	% de abortos en mujeres AT +	% de abortos en mujeres AT -	Odd ratio*	Asociación encontrada
Pratt y col. ⁵⁰	1993	Prospectivo, de cohorte.	13 mujeres con Ab R, eutiroideas Ac AT +. 29 mujeres con Ab R, eutiroideas Ac AT -.	8/13 (62%)	12/42 (29%)	10.0 (2.20-46.5)	Positiva
Rushworth y col. ⁵¹	2000	Prospectivo, de cohorte, comparativo.	24 mujeres con Ab R, eutiroideas Ac AT +. 81 mujeres con Ab R, eutiroideas Ac AT -.	10/24 (42%)	30/77 (39%)	1.12 (0.44-2.84)	Negativa
Abdel Aziz y col. ⁵²	2002	Prospectivo, de cohorte, comparativo.	18 mujeres con Ab R, eutiroideas Ac AT +. 32 mujeres con Ab R, eutiroideas Ac AT +.	12/18 (67%)	5/32 (15.6%)	p<0.001	Positiva
De Carolis. ⁵³	2004	Prospectivo, comparativo.	Grupo 1: 162 mujeres con Ab R, Ac AT +, sin Sd AFL. Grupo 2: 149 mujeres con Ab R, con Sd AFL + Ac AT -. Grupo 3: 54 mujeres con Ab R, Sd AFL y Ac AT +. Embarazos con seguimiento: Grupo 1: 14/162- Grupo 2: 60/149 -Grupo 3: 25/54.	Grupo 1 6/14 (43%) Grupo 3 10/25 (40%)	Grupo 2 5/60 (8%)	p=0.0003	Positiva

Abreviaturas

Mujeres con Ab R: mujeres con antecedente de aborto recurrente.

Mujeres Ac AT +: mujeres con autoinmunidad tiroidea.

Mujeres Ac AT -: mujeres sin autoinmunidad tiroidea.

Ab: aborto.

* En aquellos estudios en donde no estaba disponible el *odd ratio* se colocó el valor de p.

enumeran los estudios publicados, se detallan las poblaciones evaluadas y los resultados obtenidos.

El estudio más grande que evaluó la relación entre aborto recurrente y Ac antitiroideos es el de Kutteh y col, que investigó la prevalencia de Ac antitiroideos en 700 mujeres con 2 abortos previos como mínimo y 200 controles sanos.⁴² Todos los sueros se obtuvieron como mínimo 3 meses después del aborto o del parto. La tasa de Ac antitiroideos fue significativamente más alta en el grupo aborto que en el grupo control (22.5% vs 14.5%, p<0.01). No se observaron diferencias entre ambos grupos respecto al porcentaje de mujeres con valores anormalmente altos de TSH; sin embargo, la media de edad de las pacientes en el grupo de pacientes abortadoras era superior a la de los controles (33.3 años vs 30.8 años; p<0.01).

Es interesante que muchos de los estudios que encontraron asociación entre AT y riesgo de aborto señalen que los valores de TSH entre las mujeres con antecedente de aborto recurrente y Ac antitiroideos se encuentran dentro del rango normal, aunque suelen ser superiores a los de las mujeres sin Ac antitiroideos. Un metaanálisis recientemente publicado encontró una diferencia media de 0.61 mIU/L en el valor de TSH (TSH=1.7 mIU/L en las las mujeres con Ac antitiroideos positivos vs TSH=1.1 mIU/L en las las mujeres con Ac antitiroideos negativos, p<0.00001).⁵⁴ En este mismo metaanálisis, como en otro anterior-

mente publicado por Mark F Prummel y Wilmar Wiersinga hace algunos años, se observó también que entre las pacientes que abortaban, la media de edad de las mujeres con Ac antitiroideos positivos era ligeramente mayor que la de las mujeres sin Ac antitiroideos.^{54,55}

Pocos estudios han analizado la relación entre el título de Ac y la probabilidad de aborto. Aquellos que lo han abordado, en general, no han encontrado ninguna asociación.^{26,56} Esto cuestiona la hipótesis según la cual la AT puede tener una relación causal con el aborto recurrente.

En conclusión, la mayoría de los estudios – aunque no todos- han encontrado una asociación entre la AT y el riesgo de sufrir aborto espontáneo y aborto recurrente. Sin embargo, la fuerza de la asociación entre aborto recurrente y AT no es de la misma magnitud que entre AT y aborto esporádico, en poblaciones no seleccionadas. Por otra parte, que exista una asociación entre AT y riesgo de aborto no significa necesariamente que exista una relación causal.

• ¿Cuál es el mecanismo que explica la asociación entre AT y aborto recurrente?

Aún no se conoce cuál es el mecanismo fisiopatológico que subyace a la asociación AT y aborto. Se proponen tres posibles explicaciones:

- La primera hipótesis postula que las mujeres con AT+ presentan un sistema inmune hiperactivado y un estado general de autoinmunidad exacerbado contra la unidad feto-placentaria. De hecho, algunos estudios han encontrado una alta frecuencia de Ac antitiroideos en pacientes con Ac antifosfolípidos^{43,53} y en mujeres con anomalías en la inmunidad celular.^{38,57,58}

- El segundo mecanismo que potencialmente podría explicar esta asociación señala que, dado que la AT puede afectar la fertilidad, las mujeres con Ac antitiroideos que logran embarazar, lo harían a edades más tardías. Como es sabido, la probabilidad de aborto aumenta en paralelo con la edad materna.

- Finalmente, la tercera posibilidad es que la interrupción del embarazo se deba a una sutil deficiencia de la glándula tiroidea presente en las mujeres con AT que no puede adaptarse adecuadamente a la mayor demanda que le impone el embarazo.

Estas explicaciones tentativas podrían incluso actuar en forma combinada.

Cabría preguntarse si los Ac antitiroideos podrían actuar en forma directa produciendo la interrupción del embarazo. Si éste fuera el caso, debería observarse una relación dosis-respuesta; es decir, a mayor título de Ac, mayor probabilidad de aborto. Sin embargo, como se comentó anteriormente, los estudios que han abordado el tema, en general, no han encontrado ninguna asociación; salvo un único estudio, que señaló un mayor nivel de Ac TPO entre las pacientes que abortaban comparado con las que completaron su embarazo a término.⁵⁹

Dado que la AT puede preceder en varios años a la manifestación de la disfunción tiroidea, es probable que una proporción de mujeres con antecedente de aborto habitual y AT pueda presentar una muy sutil disfunción tiroidea. Un estudio pequeño, no randomizado, publicado hace varios años por Vaquero y cols demostró que el tratamiento con levotiroxina fue más efectivo en la prevención del aborto recurrente que el tratamiento con inmunosupresores: el 81.2% de las mujeres tratadas con levotiroxina tuvo un embarazo exitoso comparado con 54.4% de las mujeres tratadas con inmunoglobulina endovenosa ($p < 0.05$).⁶⁰ Este resultado apoya el concepto de que la pérdida ges-

tacional estaría más relacionada con una alteración hormonal que con una alteración inmunológica. En un metaanálisis publicado en 2011, en el que se seleccionaron 31 estudios sobre mujeres eutiroideas con AT+, se analizaron separadamente dos estudios randomizados sobre el tratamiento con T4 para disminuir el riesgo de aborto y parto prematuro. La administración de T4 se asoció a una reducción del riesgo de aborto del 52%.⁶¹

- *¿Deben tratarse todas las mujeres con aborto recurrente y autoinmunidad tiroidea?*

Como se ha comentado previamente, una función tiroidea inadecuada genera un mayor riesgo de aborto; en esta situación, el tratamiento con levotiroxina ha demostrado ser beneficioso para reducir este riesgo. Una revisión de la base de datos Cochrane publicada recientemente sobre intervenciones en el manejo del tratamiento del hipotiroidismo clínico y subclínico durante la gestación, concluyó que el tratamiento de las mujeres con hipotiroidismo subclínico y AT, con levotiroxina, ha demostrado “ser de valor” para disminuir la chance de un resultado obstétrico adverso, incluyendo el aborto.⁶² En estos casos el tratamiento con T4 debe indicarse a las dosis estándar.

Lo que sigue generando debate y aún no existe una clara recomendación sobre ser la conducta en las mujeres eutiroideas, con AT y antecedente de aborto recurrente. ¿Debe suplementarse sistemáticamente en esta situación? Y en ese caso, ¿cuál debe ser la dosis de T4 administrada? Lo que sugieren la mayoría de los grupos de trabajo, incluido el nuestro, es administrar tratamiento a las mujeres con antecedente de aborto recurrente y AT que presenten valores de TSH entre 2.5 y 5 mUI/L, y regular la dosis según los valores de TSH, para que éstos se mantengan en valores por debajo de 2.5 mUI/L. Las pacientes con valores de TSH < 2.5 mUI/L no necesitarían tratamiento. Las recomendaciones son las mismas que las que se señalaron en el apartado de tratamiento de las pacientes hipotiroideas. Una vez logrado el embarazo, debe monitorizarse la función tiroidea ni bien éste se inicia, independientemente del estado del tratamiento, dado que la disfunción tiroidea puede manifestarse ya entre las 4 y las 8 semanas de gestación.⁶³

Las mujeres con AT positiva y función tiroidea normal en la fase inicial del embarazo tienen mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo durante el resto de la gestación. La recomendación es monitorizar las concentraciones de TSH e iniciar tratamiento con levotiroxina para obtener niveles de TSH <2.5 mUI/L

Es mucho lo que se ha investigado sobre los desórdenes tiroideos, la AT y su posible relación con el aborto recurrente. A pesar de la vasta bibliografía publicada al respecto, la evidencia no es concluyente en todos los aspectos. De lo expuesto hasta aquí, los conceptos a resaltar son los siguientes:

- En toda mujer con aborto recurrente debe valorarse la función tiroidea mediante la determinación de TSH; y la AT, mediante la determinación de los Ac antitiroideos (anti-TPO y anti-TG), previamente al embarazo.

- El hipertiroidismo y el hipotiroidismo manifiesto, adecuadamente tratados, no se asocian a aborto esporádico ni a aborto recurrente.

- Está demostrada la asociación entre hipotiroidismo subclínico y aborto esporádico; es muy probable que exista la misma relación con aborto recurrente. Idéntico concepto cabe para la AT.

- Las mujeres con AT tienen mayor probabilidad de sufrir hipotiroidismo durante la gestación.

- En las mujeres a las cuales se les diagnostica hipotiroidismo subclínico antes de la gestación, está indicado el tratamiento con levotiroxina. Se sugiere administrar una dosis que permita alcanzar concentraciones de TSH inferiores a 2.5 mU/ml antes del embarazo.

- En las mujeres a las cuales se les diagnostica AT antes de la gestación, eutiroideas, se aconseja el tratamiento con levotiroxina para intentar alcanzar concentraciones de TSH inferiores a 2.5 mUI/L antes del embarazo.

- Una vez logrado el embarazo, es necesario incrementar la dosis de levotiroxina entre un 30 y 50% alrededor de las 4 y 6 semanas de gestación para intentar mantener una concentración de TSH inferior a 2.5 mUI/L.

Síndrome de ovario poliquístico

Se estima que hasta el 40% de los embarazos

en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) terminan en aborto, porcentaje que supera ampliamente la tasa de aborto de la población obstétrica general, de un 15% aproximadamente. El SOP, también llamado "poliquistosis de ovario", es el desorden endocrino más frecuente en la etapa reproductiva de la mujer; sus síntomas sobresalientes son el hiperandrogenismo y los desórdenes menstruales. Afecta del 5 al 8% de las mujeres en la etapa fértil. En el año 1935, Stein y Leventhal describieron por primera vez un síndrome caracterizado por amenorrea, ovarios poliquísticos, infertilidad, obesidad e hirsutismo. Desde entonces hasta la actualidad se han propuesto numerosas definiciones, criterios diagnósticos y teorías sobre su origen; sin embargo, aún no existe una comprensión acabada de la etiopatogenia de este síndrome. En la práctica clínica y a los fines de investigación, actualmente la mayoría de los profesionales utilizan la definición dada por los criterios del *Consenso de Rotterdam* (ver recuadro). El cambio en los criterios diagnósticos que ha sufrido el SOP a lo largo del tiempo genera una gran dificultad en el análisis de los estudios para evaluar la asociación entre el SOP y el aborto recurrente, debido a que la diversidad de pacientes incluida en los estudios no permite una correcta comparación.

Criterios para el diagnóstico de SOP

Instituto Nacional de Salud (NIH)

Año 1990

- Irregularidades menstruales debidas a oligo/anovulación.
- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, con exclusión de otras causas de hiperandrogenismo.

Criterios para el diagnóstico de SOP

Consenso de Rotterdam

Año 2003

- Oligo/anovulación.
- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.
- Ovarios poliquísticos por diagnóstico ecográfico con exclusión de otras causas de hiperandrogenismo.

Para el diagnóstico se requieren al menos dos de los tres criterios.

Criterios para el diagnóstico de SOP*Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES)*

- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.
- Disfunción ovulatoria (ya sea oligo/anovulación u ovarios poliquísticos) con exclusión de otras causas de hiperandrogenismo.

Para el diagnóstico de SOP es imprescindible que el criterio de hiperandrogenismo esté presente.

Los signos y síntomas que conforman el SOP pueden combinarse de varias maneras diferentes, por ello, el espectro de cuadros clínicos de este síndrome resulta sumamente heterogéneo. Además de los criterios diagnósticos enunciados, el SOP suele asociarse a otros signos, síntomas y alteraciones metabólicas como la alteración en la relación FSH/LH, la infertilidad, la insulinoresistencia y la obesidad. Por ese motivo, suele decirse que el SOP es un desorden complejo que involucra a los ovarios, el páncreas, el eje hipotálamo-hipofisogonadal, el hígado y el tejido adiposo.

SOP y aborto recurrente

Las pacientes con diagnóstico de SOP tienen un riesgo de aborto de hasta un 50%. Algunos estudios de la década del '90 estimaron que entre el 35 y 55% de las pacientes con antecedente de aborto recurrente presentaban SOP.^{64,65} Sin embargo, en la actualidad no se sabe con certeza en qué proporción el SOP es responsable del aborto recurrente, dado que muchos de los estudios de aquella época utilizaron solo la morfología ovárica para definir el SOP y seleccionar a las pacientes.⁶⁶ Si para el diagnóstico del SOP se consideran los criterios de Rotterdam, la prevalencia de esta patología en el aborto recurrente es aproximadamente de un 10%, considerablemente más baja que la estimada previamente.⁶⁷ No se conoce exactamente cuál es el mecanismo fisiopatológico que subyace a esta asociación, pero se propone que podría relacionarse con el aumento de LH, con el aumento de andrógenos circulantes, con la insulinoresistencia (y/o la hiperinsulinemia compensatoria), con la obesidad o con la mayor producción y/o actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI 1).

Mecanismos fisiopatológicos del aborto recurrente en el SOP• *Insulinoresistencia*

La insulinoresistencia es un fenómeno en el que la captación de glucosa por parte de los tejidos, frente a una determinada concentración de insulina, es subnormal. Esto estimula en el páncreas una mayor secreción de insulina (hiperinsulinemia compensatoria); sin embargo, esta respuesta trae aparejadas serias consecuencias metabólicas adversas a diferentes niveles. Respecto de los efectos negativos sobre la reproducción, el aumento de insulina genera hiperandrogenismo y lleva a una mayor producción del PAI 1, un indicador fibrinolítico alterado que ha sido relacionado con el aborto recurrente, como se explicará posteriormente. Asimismo, la insulinoresistencia constituye un factor predisponente para el desarrollo de diabetes tipo II. Aunque no se conoce la incidencia exacta de la insulinoresistencia, se sabe que entre la mitad y las tres cuartas partes de las mujeres con SOP son insulinoresistentes e hiperinsulinémicas, y esto es independiente de la obesidad.

La insulinoresistencia y la hiperinsulinemia constituyen factores de riesgo independientes para aborto recurrente,⁶⁶ aunque los estudios sobre la asociación de estas alteraciones con el aborto recurrente no siempre discriminan adecuadamente entre las dos. La prevalencia de la insulinoresistencia es mayor entre las mujeres con antecedente de aborto recurrente que entre los controles (27% vs 9.5%; OR: 3.55; IC 95%, 1.4 a 9.0).⁶⁸ Asimismo, el tratamiento de las pacientes con insulinoresistencia y aborto recurrente con insulinosensibilizadores (específicamente la metformina) demostró reducir el riesgo de pérdida gestacional en una serie de pequeños estudios.⁶⁹⁻⁷² Un reducido ensayo controlado randomizado (ECR) realizado en Italia y publicado en 2005, el cual evaluó 100 mujeres con diagnóstico de PCO no obesas, demostró una tasa de aborto mucho más baja entre las mujeres tratadas con metformina comparado con las que recibieron citrato de clomifeno (CC), el clásico inductor de la ovulación utilizado en las pacientes con SOP (9.7% en la rama metformina comparado con 37.5% en la rama CC).⁷³ Los beneficios de la metformina también fueron demostrados en mujeres con aborto recurrente y prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada previamente a la gestación.⁷⁴

La *metformina*, un insulinosensibilizador, actúa por diferentes mecanismos: inhibe la producción hepática de glucosa, mejora la sensibilidad a la insulina, a la par que disminuye su secreción pancreática, y aumenta la síntesis hepática de SHBG (disminuyendo el nivel de andrógenos libres).

Sin embargo, los ECR publicados en los últimos años, con mayor número de pacientes y adecuado diseño metodológico, no han podido arribar a los mismos resultados. La metformina no ha demostrado reducir la tasa de aborto espontáneo en pacientes infértiles.⁷⁵⁻⁷⁷ Un metaanálisis recientemente publicado en la base de datos Cochrane, sobre el análisis de 31 ECR y 2.150 pacientes infértiles con SOP, concluye que si bien el uso de metformina mejora las tasas de ovulación y de embarazo comparado con placebo o con CC, no existe evidencia de que mejore la tasa de nacido vivo, ya sea como droga única o junto con CC (OR: 1.00, IC 95% 0.16 a 6.39).⁷⁸ El mismo grupo de Palomba que había sugerido los beneficios de esta droga en la reducción del riesgo de pérdida de embarazo,⁷³ en el año 2009 publicó un metaanálisis en el que se analizaron 17 ECR sobre el tema y concluye que la metformina no reduce el riesgo de aborto en las mujeres con SOP cuando se administra previamente a la gestación.⁷⁹ Por su parte, el Consenso del grupo de Trabajo de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y de la Sociedad Europea de Reproducción Humana (ESHRE) del 2008, no recomienda el uso de insulinosensibilizadores ni para el tratamiento de la infertilidad relacionada con el SOP ni para la disminución de la tasa de aborto, y sigue insistiendo en el cambio de estilo de vida (descenso de peso y actividad física) como tratamiento de primera línea para mejorar los resultados reproductivos de estas pacientes.⁸⁰ Por otra parte, los estudios mencionados han investigado el uso de metformina sobre la probabilidad de disminuir la tasa de aborto espontáneo; cabe preguntarse si estas conclusiones pueden extrapolarse a la situación de aborto recurrente.

Es importante destacar que en los estudios citados, el uso de metformina se suspendía al inicio de la gestación. Aún no está resuelto si el extender su uso durante la gestación puede disminuir el

riesgo de aborto. Muchos expertos recomiendan su discontinuación al comenzar la gestación por los potenciales riesgos sobre la descendencia; o eventualmente, sugieren su indicación en el contexto de protocolos de investigación.⁸⁰ Sin embargo, el uso de metformina en el embarazo no parece asociarse a teratogenicidad o alteraciones del desarrollo, al menos durante los primeros 18 meses de vida.⁸¹

• *Hiperandrogenismo*

Numerosos estudios han investigado el nivel de andrógenos en las pacientes con aborto recurrente; los resultados no han podido definir si existe realmente una relación entre la hiperandrogenemia y la pérdida repetida de embarazo. La aparente controversia de los resultados puede atribuirse a una serie de factores: a los diferentes andrógenos evaluados y al momento del ciclo en el que fue hecha la determinación, a las diferentes metodologías usadas en las determinaciones, a las diferencias en el número de pacientes incluidas en los estudios y a las diferencias en los diseños metodológicos aplicados en los mismos.

En el SOP el hiperandrogenismo es de origen ovárico, consecuencia de una alteración en la secreción de gonadotrofinas (por un aumento en la frecuencia de pulsos de la GnRH, lo cual lleva al aumento de LH), de la hiperinsulinemia, y probablemente, de una biosíntesis de andrógenos alterada.

Durante mucho tiempo se discutió si el hiperandrogenismo era causa o consecuencia de la hiperinsulinemia; la evidencia actual sugiere que el aumento de insulina es responsable del incremento de andrógenos. La insulina estimula en el ovario, sinérgicamente con la LH, la síntesis de andrógenos, e inhibe la síntesis de SHBG a nivel hepático, aumentando la fracción libre de andrógenos (que es la fracción biológicamente activa). Claramente, el hiperandrogenismo y la hiperinsulinemia están estrechamente asociadas, pero la existencia de una vinculación independiente entre hiperandrogenismo y aborto recurrente todavía no se ha podido establecer. El hiperandrogenismo, a su vez, es responsable de la morfología característica de los ovarios (aumento del volumen, incremento de folículos en los primeros estadios

de desarrollo y de folículos atrésicos, aumento del estroma ovárico): el nivel elevado de andrógenos intraováricos inhibe el desarrollo folicular normal e induce a la atresia prematura de los folículos; asimismo, inhibe la actividad de la aromataza, y en consecuencia, la producción de estrógenos ováricos. Sin embargo, el patrón ecográfico característico del ovario poliquístico no predice en forma independiente el resultado de la gestación.⁶⁶ Se ha demostrado, en este sentido, que el nivel elevado de andrógenos tiene un efecto deletéreo sobre el

endometrio y puede afectar la calidad ovocitaria y la viabilidad del embrión.⁸²

En el Cuadro 4 se detallan los estudios que han evaluado la relación entre aborto y andrógenos séricos.

• *Aumento de LH*

Durante la década de los '80 algunas investigaciones señalaron que el nivel aumentado de LH durante la fase folicular, característico del SOP, podría ser responsable de aborto tanto en embarazos concebidos espontáneamente como en aque-

Cuadro 4. Estudios que evaluaron la relación entre hiperandrogenismo y aborto.

Autor	Tipo estudio	Población	Estudios Hormonales	Resultados
Tulpalla y col (1993) ⁸³	Prospectivo caso-control.	50 mujeres con Ab R. 20 controles sanos.	Testosterona total Testosterona libre S-DHEA	No se hallaron diferencias entre mujeres con Ab R y controles en el nivel de andrógenos. De las pacientes abortadoras, las que volvieron a abortar mostraban niveles de andrógenos más altos.
Watson y col (1993) ⁸⁴	Prospectivo caso-control.	21 mujeres con Ab R. 10 controles sanos.	LH seriada a lo largo del ciclo Pico de LH FSH Testosterona total Estrógenos urinarios	Las pacientes abortadoras mostraron niveles mayores de LH total y de testosterona.
Liddell y col (1997) ⁸⁵	Prospectivo, de cohorte.	73 mujeres con Ab R.	LH seriada a lo largo del ciclo FSH Testosterona libre en fase folicular Progesterona en fase lútea	Ni las concentraciones de LH y de testosterona ni la morfología ecográfica de ovario poliquístico mostraron correlación con el riesgo de aborto.
Okon y col (1998) ⁸²	Retrospectivo, caso-control.	43 mujeres con Ab R. 18 controles fértiles.	LH FSH Testosterona total y libre Androstenediona SHBG Progesterona en fase lútea	Las pacientes abortadoras mostraron mayores niveles de andrógenos, independientemente de la presencia o no de un patrón ecográfico de ovario poliquístico. No se observaron diferencias en los niveles de LH.
Bussen y col (1999) ⁸⁶	Retrospectivo, caso-control.	42 mujeres con Ab R. 42 nuligrávidas infértiles de causa tubaria o por factor masculino.	LH, FSH, Prolactina, Estradiol, TSHu, Testosterona total y libre Androstenediona S-DHEA SHBG Todos en fase folicular temprana	Las pacientes abortadoras mostraron niveles significativamente mayores de prolactina y de androstenediona, aunque dentro del rango normal.
Rai y col (2000) ⁸⁷	Prospectivo, cohorte de casos.	2.199 mujeres con Ab R (40% con morfología ovárica de ovario poliquístico).	LH Testosterona total	Las concentraciones de LH y de testosterona mostraron correlación con el riesgo de aborto.
Li y col (2000) ⁸⁸	Prospectivo, cohorte de casos.	144 mujeres con Ab R de causa desconocida.	LH Prolactina Estradiol TSHu Testosterona Índice de andrógenos libre (T/SHBG) Progesterona	El índice de andrógenos libre se encontró elevado en un 15% de las pacientes con Ab R de causa desconocida.
Gurbuz y col (2000) ⁸⁹	Retrospectivo, caso-control.	58 mujeres con Ab R de causa desconocida. 22 mujeres con Ab R de causa diagnosticada.	LH FSH Prolactina Estradiol TSHu Testosterona total S-DHEA, todos en día 3	Los valores de andrógenos fueron significativamente más altos en mujeres con Ab R de causa desconocida comparados con los de las mujeres con Ab R de causa específica, aunque dentro del rango normal.
Nardo y col (2003) ⁹⁰	Prospectivo, cohorte.	344 mujeres con Ab R.	LH Testosterona total en día 8	Las concentraciones de LH y de testosterona no se asociaron al riesgo de aborto.
Cocksedge y col (2008) ⁹¹	Retrospectivo, cohorte.	437 mujeres con Ab R.	Testosterona Índice de andrógenos libre (T/SHBG)	El índice de andrógenos libre elevado se correlacionó con la chance de aborto.

llos producto de un procedimiento de reproducción asistida.⁹²⁻⁹⁴ Teóricamente este aumento de LH en forma tónica durante la fase folicular llevaría a un envejecimiento prematuro del ovocito y a un desarrollo embrionario anormal. Por otra parte, la LH estimula la síntesis ovárica de andrógenos; por ello, la hipersecreción de LH podría interferir en el desarrollo del embarazo temprano a través de la vía del hiperandrogenismo.⁹⁴ Con lógica, se propuso el uso de agonistas de la GnRH con el objetivo de disminuir el nivel de la gonadotropina.⁹⁵ Lamentablemente, el uso de análogos de la GnRH para suprimir el aumento de LH no mejoró la tasa de nacido vivo.⁹⁶

• *Obesidad*

La obesidad no constituye un criterio diagnóstico de SOP, pero frecuentemente está presente. Más de la mitad de las pacientes con SOP son obesas; y algunas de ellas, extremadamente obesas. La obesidad se presenta característicamente en la parte superior del cuerpo, especialmente en el abdomen (obesidad androide o central). Este tipo de obesidad se correlaciona con el aumento de la grasa visceral y se asocia a hiperandrogenismo, insulinoresistencia, dislipemia, síndrome metabólico, anovulación y a las consecuencias metabólicas de estos trastornos: diabetes, enfermedad cardiovascular y cánceres hormonodependientes. Si bien la obesidad no es el disparador del síndrome, puede agravar los trastornos reproductivos y metabólicos. En las pacientes obesas la insulinoresistencia puede ser causa o consecuencia de la misma obesidad.

La obesidad tiene *per se* efectos adversos sobre el embarazo que son independientes de los otros factores asociados al SOP comentados previamente.⁹⁷ Según Lashen y cols, las mujeres con índice de masa corporal (IMC) >30 tienen 1.2 veces más riesgo de aborto en el primer trimestre y 3.5 de aborto recurrente, comparado con las mujeres con IMC adecuada.⁹⁸ Existen estudios que demuestran específicamente que las mujeres con SOP y obesidad tienen más riesgo de aborto recurrente,^{99,100} posiblemente ligado a los disturbios metabólicos a los que se asocia: hiperandrogenismo, insulinoresistencia e hiperinsulinemia. Está demostrado que la reducción de peso en las mujeres con IMC aumentado puede disminuir la tasa de aborto.¹⁰¹ La

dieta y la actividad física regular, preferentemente aeróbica y no menos de 3 a 4 veces por semana, sigue siendo el tratamiento de primera línea para estas pacientes.

• *Aumento de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI 1)*

El PAI 1 es una glicoproteína de 52 kDa que inhibe la formación de plasmina durante la activación del plasminógeno y es el inhibidor más potente de la fibrinólisis. Hoy se sabe que la disminución de la actividad fibrinolítica (hipofibrinólisis) puede ser causa de aborto espontáneo.¹⁰²

Existen numerosos estudios que muestran una correlación positiva entre los niveles de insulina y de PAI 1,^{103,104} así como también que los niveles de PAI 1 en las mujeres con SOP están elevados si son comparados con los de las mujeres sanas.¹⁰⁵ También se ha asociado el aumento de los niveles de PAI 1 a la obesidad,¹⁰⁶ y se ha demostrado que en pacientes con SOP, la reducción de peso puede disminuir los niveles de esta proteína y de insulina.¹⁰⁷ Del mismo modo, el uso de insulinosensibilizadores (metformina y troglitazona) demostró reducir los niveles de PAI 1, al mejorar la insulinosensibilidad.^{108,109} Estos hallazgos llevaron a postular una posible participación del PAI 1 en la génesis de la pérdida de embarazo en las pacientes con SOP.

Así fue que el grupo de Glueck publicó en 1999 que los niveles elevados de PAI 1 constituían un factor de riesgo independiente y reversible de aborto clínico,¹¹⁰ y que las mujeres con SOP presentaban una probabilidad mayor de tener una alteración hereditaria de la fibrinólisis, debido a una mutación en el promotor del gen que codifica para el PAI 1 (polimorfismo 4G/5G). Esta mutación, tanto homo como heterocigota, produce un aumento de la actividad del PAI, lo cual lleva a una disminución de la fibrinólisis, y en consecuencia, mayor riesgo de aborto espontáneo. En las mujeres con SOP tanto la causa genética de aumento del PAI como la elevación del mismo secundaria a la hiperinsulinemia pueden ser un mecanismo patogénico de aborto clínico.

Dado que el uso de metformina disminuye los niveles de PAI 1, se investigó si su utilización en las mujeres con SOP podía reducir el riesgo de

aborto. Para demostrar esta hipótesis, Glueck y cols realizaron un estudio prospectivo en el que evaluaron el uso de metformina preconcepcional en 430 pacientes con SOP. Aquellas pacientes en las que el nivel de actividad del PAI descendió con el uso de metformina más de un 40% tuvieron más chance de embarazo exitoso, mientras que aquellas en las que el nivel de actividad del PAI se mantuvo estable a pesar del uso de metformina, presentaron más riesgo de aborto.¹¹¹ A pesar de estos hallazgos, los metaanálisis comentados en párrafos anteriores concluyen que el uso de metformina no ha demostrado disminuir el riesgo de aborto.^{78,79}

En conclusión, existe evidencia de que las mujeres con SOP tienen un riesgo elevado de pérdida de la gestación y que los desórdenes metabólicos y hormonales característicos de este síndrome constituyen factores de riesgo independientes para el aborto. A pesar de lo mucho que se ha investigado sobre el tema, aún no ha podido dilucidarse cuál es el mecanismo que explica la mayor tasa de abortos en estas pacientes. Sí se sabe que la reducción de peso y la actividad física regular pueden corregir los factores de riesgo citados, con lo cual, teóricamente, debería disminuir el riesgo de aborto. El uso de metformina resultaba sumamente prometedor para mejorar los resultados reproductivos. Lamentablemente los metaanálisis publicados en los últimos años no han mostrado beneficio sobre este punto. De todos modos, dada la gran variedad de fenotipos que abarca el SOP, cabe esperar que en futuras investigaciones pueda identificarse algún subgrupo de pacientes que realmente se beneficie con esta intervención farmacológica.

Defectos de fase lútea (fase lútea insuficiente)

La fase lútea se inicia con el pico de la LH, que en un ciclo menstrual típico de 28 días ocurre el día 14. El aumento dramático del nivel de LH, acompañado por un aumento menor pero importante de FSH, es responsable de que el ovocito que está en el interior del folículo dominante complete su maduración citoplásmica y nuclear, y de una serie de cambios que debe sufrir el folículo dominante, necesarios para la expulsión

del óvulo. Después de la expulsión del ovocito, el folículo se transforma en cuerpo lúteo; las células de la granulosa se luteinizan y adquieren la capacidad de producir progesterona. La característica distintiva de esta fase es el aumento sustancial de los niveles de progesterona, que transformará el endometrio -previamente proliferado por los estrógenos- para hacerlo receptivo del embrión. La progesterona comienza a elevarse a partir del día 14 y, en un ciclo menstrual típico de 28 días, alcanza su pico entre los días 19 y 23, período conocido como ventana de implantación. Si se produce la fecundación del óvulo, el embrión es responsable de la secreción de HCG, que va a sostener al cuerpo lúteo para que éste mantenga la producción de progesterona. Alrededor de las 8-9ª semana de gestación la placenta comienza a comandar la producción de progesterona.

La fase lútea normal requiere de una adecuada producción de progesterona y una adecuada respuesta del endometrio a esta hormona. Los mecanismos que pueden llevar a un defecto de fase lútea incluyen: o un pobre desarrollo folicular o una secreción disminuida de progesterona por el cuerpo lúteo o una respuesta inadecuada del endometrio a la progesterona. También se ha sugerido que el *stress*, la hiperprolactinemia, el ejercicio intenso y la pérdida de peso pueden ser causa de defectos de fase lútea.³

La fase lútea inadecuada o insuficiente se define como la discordancia en más de dos días entre el cuadro histológico de endometrio y el momento de la fase lútea en el que se hizo la determinación (fechado endometrial). Los cambios histológicos que sufre el endometrio día a día, a lo largo del ciclo, están bien caracterizados.

El concepto de fase lútea inadecuada alcanzó gran popularidad en los años '70 y '80. Uno de los métodos más utilizados en aquellos años fue la biopsia endometrial tomada en fase lútea. Como se comentó anteriormente, una discordancia mayor a dos días entre el fechado endometrial y el momento en el que se tomó la biopsia era considerado defecto de fase lútea; para arribar al diagnóstico se necesitaban dos biopsias con este hallazgo, tomadas en dos ciclos consecutivos. Además de ser un método invasivo, una de las mayores limitaciones es la pobre reproducibilidad del método, debido a una gran variación inter e intraobservador

de la valoración del cuadro histológico.^{112,113} Hoy esta metodología diagnóstica ha caído en desuso.

Una fase lútea menor de 10 u 11 días, haciendo su determinación mediante la detección de la ovulación por temperatura basal, ha sido otra de las metodologías propuestas; pero obviamente es un método poco confiable y su determinación en forma consistente es difícil. También se ha propuesto la determinación del nivel de progesterona sérica en fase lútea. Horta y col publicaron en 1977 que las mujeres con antecedente de aborto recurrente presentaban niveles de progesterona sérica seriada inferiores a las mujeres sanas.¹¹⁴ Sin embargo, los niveles séricos de la progesterona en fase lútea fluctúan a lo largo del día. Para que esta metodología tuviera realmente un valor predictivo se requeriría la colocación de un catéter endovenoso o múltiples extracciones de sangre cada 12 a 24 hs para realizar complejos cálculos de área bajo la curva con las determinaciones obtenidas.

En los últimos años se ha relativizado la importancia de los defectos de fase lútea como etiología del aborto recurrente. En primer lugar, porque como se ha visto, no existe un método aceptable, confiable y universalmente aceptado para hacer diagnóstico de esta entidad. En segundo lugar, se cuestiona si realmente existe el defecto del cuerpo lúteo en cuanto a su capacidad de producir progesterona, y si esta alteración puede llevar a la pérdida recurrente de embarazo.¹¹⁵ En diferentes estudios se ha demostrado que el diagnóstico de fase lútea inadecuada no es predictivo de infertilidad y que hasta el 25% de las mujeres fértiles con embarazos exitosos pueden presentar defectos de fase lútea diagnosticados por biopsia de endometrio. Las determinaciones de progesterona sérica seriada tampoco han mostrado ser predictivas del resultado reproductivo.¹¹⁶

Finalmente, la misma controversia se extiende a las opciones terapéuticas. Se han propuesto diferentes alternativas: desde la inducción de ovulación (con el objetivo de lograr el desarrollo de un folículo dominante saludable del cual se genere un cuerpo lúteo con capacidad de producir suficiente cantidad de progesterona) hasta la suplementación de fase lútea con HCG o con progesterona. Ninguno de ellos ha demostrado un beneficio absoluto en cuanto a la reducción del riesgo de aborto. Un pequeño metaanálisis de

ECR encontró beneficio con la administración de HCG solo en un pequeño subgrupo de pacientes con oligomenorrea.¹¹⁷ En cuanto a la suplementación con progesterona, si bien fue muy discutida durante años, una revisión de la base de datos Cochrane que analizó los resultados de 15 ECR, no mostró beneficio respecto de la prevención del aborto espontáneo (OR: 0.98; IC 95%: 0.78 a 1.24), pero sin embargo, sí probó ser efectiva en las mujeres con antecedentes de aborto recurrente (OR: 0.38; IC 95%: 0.2 a 0.7).¹¹⁸ Aunque no está determinado cuál es la mejor vía de administración ni la dosis, nuestro grupo recomienda la suplementación con 200 mg/d de progesterona vía vaginal, iniciando 2 a 3 días después de la ovulación, y continuar hasta la semana 12 en caso de embarazo.

Como conclusión, el diagnóstico de fase lútea inadecuada es controvertido y los métodos utilizados para su diagnóstico son cuestionados. Por ello muchos autores sugieren obviar el procedimiento diagnóstico e iniciar directamente la administración empírica de progesterona en las mujeres con antecedentes de aborto recurrente. Además de su beneficio ante una eventual insuficiente producción de progesterona, se conoce la inocuidad de su uso durante la gestación, su efecto miorrelejante sobre el miometrio, el efecto inmunomodulador a nivel de endometrio y el efecto placebo que, se sabe, resulta útil en las mujeres con antecedentes de aborto recurrente.

Otras etiologías propuestas

- *Diabetes mellitus*

Se sabe que la diabetes *mellitus* con pobre control glucémico puede ser causa de pérdida gestacional temprana y tardía, probablemente debido a la hiperglucemia, la enfermedad vascular materna y a factores inmunológicos. Algunos estudios han demostrado que los niveles elevados de hemoglobina A1C durante el primer trimestre del embarazo (especialmente por encima del 8%) aumentan sustancialmente el riesgo de aborto y de malformaciones congénitas.¹¹⁹ Las mujeres con diabetes *mellitus* con adecuado control glucémico no presentan mayor riesgo de aborto que las mujeres sanas. No está indicada la pesquisa de diabetes en las pacientes asintomáticas.

- *Hiperprolactinemia*

La prolactina juega un papel muy importante en el desarrollo temprano del embarazo. Al respecto, se postula que el aumento de prolactina podría asociarse con aborto recurrente afectando el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y, a través de ello, alterar la foliculogénesis, el desarrollo ovocitario o generar un defecto de fase lútea.¹²⁰ Esta hipótesis fue demostrada en un estudio que incluyó a 64 mujeres hiperprolactinémicas, con antecedente de aborto recurrente, que fueron asignadas en forma randomizada a recibir tratamiento con bromoergocriptina o placebo. Las mujeres que recibieron tratamiento para disminuir la concentración de prolactina tuvieron una chance significativamente mayor de embarazo exitoso, comparado con las que no recibieron tratamiento, en quienes la tasa de aborto fue más alta (86 vs 52%).¹²¹ Sin embargo, en un estudio posterior, Li y col no encontraron asociación entre los niveles elevados de prolactina y mayor riesgo de aborto en una población de 144 mujeres con antecedentes de aborto recurrente de causa desconocida.⁸⁸ Aunque hasta el momento no está claro cuál es el rol de la prolactina en la etiología del aborto recurrente, está indicado evaluar su concentración y mantener niveles adecuados de esta hormona en las pacientes con esta patología.

- *Disminución de la reserva ovárica*

A medida que aumenta la edad materna, la chance de embarazo disminuye y la tasa de embarazo se incrementa. Esto está relacionado con la disminución de la calidad ovocitaria: se necesitan óvulos de buena calidad para el logro de un embarazo exitoso.

Los estudios de reserva ovárica (determinación de FSH en día 3, estradiol en día 3 y hormona antimulleriana, inhibina B, entre otros) son marcadores de función ovárica y se relacionan más con el número de ovocitos que con su calidad. A mayor nivel de FSH en día 3, por ejemplo, menor número de ovocitos. De todos modos, entre las mujeres de 35 años o mayores, se ha demostrado que los *test* que muestran una reserva ovárica disminuida se asocian a pobre calidad ovocitaria. En algunos estudios se ha

demostrado que el hallazgo de niveles de FSH y/o estradiol elevados en fase folicular temprana se asocia a mayor riesgo de aborto.^{122,123} En el estudio de Trout y Seifer las mujeres con aborto recurrente de causa desconocida tuvieron niveles de FSH y estradiol más altos que las mujeres con aborto recurrente de causa diagnosticada.¹²⁴

Aunque la disminución de la reserva ovárica se relaciona más con la dificultad para embarazar que con el aborto recurrente, habitualmente se incluye la determinación de FSH y estradiol en día 3 en la evaluación de la pareja con antecedente de pérdida gestacional.

Evaluación y tratamiento del aborto recurrente de causa endocrinológica

Como se ha visto, existe una gran controversia sobre cómo debe ser el manejo de la mujer con aborto recurrente de posible etiología endocrina. Desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia, nos todos los *tests* han demostrado la misma utilidad diagnóstica ni todas las intervenciones han demostrado la misma eficacia terapéutica. Las sociedades científicas que han abordado el tema son bastante escuetas en sus recomendaciones para la evaluación y tratamiento del factor endocrino, pero en general acuerdan que en las pacientes asintomáticas debe realizarse tanto la evaluación de la función tiroidea como el tratamiento del hipotiroidismo, y coinciden en la indicación del descenso de peso, si la paciente es obesa.¹²⁵ Desalientan la investigación en las pacientes asintomáticas de la prolactina, de los defectos de fase lútea o la disminución de la reserva ovárica; y en cuanto al tratamiento, desaconsejan el uso de metformina en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico. En cambio, los autores referentes en el tema suelen incluir estas determinaciones; especialmente enfatizan la pesquisa de la disfunción tiroidea y de la AT, y recomiendan el tratamiento con levotiroxina previamente descrito. En el cuadro 5 se detalla la modalidad de evaluación de los factores endocrinos del aborto a repetición y su tratamiento, según los grupos de referencia y de nuestro grupo.

Cuadro 5. Estudios diagnósticos y tratamientos propuestos para la investigación del factor endocrino en el aborto recurrente.

Patología	Estudios diagnósticos propuestos	Tratamientos propuestos	Comentarios sobre la evidencia
Hipotiroidismo e hipertiroidismo Autoinmunidad tiroidea	Determinación de la función tiroidea mediante TSH; si es anormal, evaluación de T4. Estudio de Ac antitiroideos: TPO y TG.	Previo al embarazo: el hipotiroidismo y el hipertiroidismo clínico deben tratarse según regímenes habituales. Hipertiroidismo: no tratar durante la gestación. Hipotiroidismo subclínico/AT: tratamiento con levotiroxina, adecuando dosis hasta lograr TSH inferior a 2.5 mUI/L, antes del embarazo.	Debe evaluarse TSH y Ac antitiroideos. El hipotiroidismo clínico y el hipertiroidismo clínico, adecuadamente tratados, no se asocian a mayor riesgo de aborto. La AT se asocia con mayor riesgo de aborto, aún en mujeres eutiroideas.
Síndrome de ovario poliquístico	Determinación sérica de andrógenos. Evaluación de la IR mediante PTOG, índice HOMA o similares.	Dieta y actividad física. Tratamiento con metformina.	El estudio de andrógenos y de la IR solo está indicado ante la sospecha clínica de SOP. Es discutida la asociación entre hiperandrogenismo y Ab R. La evidencia no apoya el uso de metformina para la prevención del Ab R; eventualmente podría justificarse su uso en mujeres con IR.
Fase lútea insuficiente	Biopsia de endometrio en 2 ciclos consecutivos, entre día 19 y 23 del ciclo. Determinación de progesterona sérica seriada.	Administración empírica de progesterona en fase lútea (otros tratamientos no utilizados actualmente: inducción de ovulación, suplementación de fase lútea con HCG).	No está indicado solicitar biopsia de endometrio ni determinación seriada de progesterona. Eventualmente: administración empírica de progesterona en fase lútea y continuar durante el 1º trimestre del embarazo.
Diabetes <i>mellitus</i>	Determinación de glucemia.	Tratamiento estándar de la diabetes <i>mellitus</i> .	No está indicado el estudio de glucemia en las pacientes con Ab R asintomáticas. La diabetes <i>mellitus</i> con adecuado control glucémico no presenta riesgo incrementado de aborto.
Hiperprolactinemia	Determinación de prolactina plasmática.	Tratamiento con antagonistas dopaminérgico previamente a la gestación.	La evaluación de la prolactina en mujeres asintomáticas es discutida: no existe evidencia contundente de una asociación entre hiperprolactinemia y Ab R.
Disminución de la reserva ovárica	FSH y estradiol en día 3 del ciclo. Hormona antimülleriana, inhibina B, etc.	No existe tratamiento para mejorar la reserva ovárica; solo puede recurrirse a la donación ovocitaria.	Es discutida la asociación entre disminución de la reserva ovárica y Ab R. Se sugiere evaluar FSH y estradiol en día 3 del ciclo.

Abreviaturas

AT: autoinmunidad tiroidea.
 TPO: Ac antiperoxidasa.
 TG: Ac antitiroglobulina.
 IR: insulinoresistencia.
 PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.
 Ab R: aborto recurrente.

Conclusiones

El aborto recurrente es una situación sumamente frustrante y angustiante tanto para la pareja que lo sufre como para el médico tratante. En más del 50% de los casos no puede establecerse una causa. Existen pocos diagnósticos y estrategias terapéuticas basadas en la evidencia. Los desórdenes tiroideos, la diabetes, el síndrome de ovario poliquístico, los defectos de fase lútea, la hiperprolactinemia y la disminución de la reserva ovárica son patologías endocrinas que han sido relacionadas con el aborto recurrente. A estas alteraciones se les adjudica aproximadamente el 10% de los casos de aborto a repetición.

El hipo e hipertiroidismo clínico, adecuada-

mente tratados, no están relacionados con mayor chance de aborto. Pero la disfunción tiroidea subclínica, no tratada, puede tener efectos negativos sobre el desarrollo fetal. Por eso en las pacientes con pérdida recurrente de la gestación debe investigarse la función tiroidea. En los últimos años se ha prestado especial atención a la autoinmunidad tiroidea en pacientes con valores de TSH entre 2.5 y 5 mUI/L -valores clásicamente considerados normales-, encontrándose en este grupo una mayor tasa de aborto. Aunque no se conoce cuál podría ser el mecanismo fisiopatológico que explique esta situación, se postula que en estas mujeres la reserva tiroidea podría estar comprometida, impidiendo dar una adecuada

respuesta a la mayor demanda que le impone el embarazo. Justificando este concepto, se ha observado que la suplementación con levotiroxina disminuye el riesgo de aborto.

Otra de las patologías que debe investigarse en la paciente con antecedente de aborto recurrente es el síndrome de ovario poliquístico. Al respecto, está demostrado que las pacientes con esta patología tienen un riesgo significativamente mayor de pérdida de embarazo. Los desórdenes metabólicos y endocrinos asociados a la poliquistosis de ovario -insulinorresistencia, hiperandrogenismo, obesidad y aumento del PAI 1- son todos factores que per se se asocian a un mayor riesgo de aborto. El tratamiento en estos casos con metformina, previamente al embarazo, ha alcanzado gran popularidad y algunos estudios muestran el beneficio de indicarla. Sin embargo, los metaanálisis sobre el tema concluyen que no existe evidencia de que el uso de este insulinosensibilizador disminuya el riesgo de aborto en la población de mujeres con aborto recurrente. La dieta y la actividad física regular, con el objetivo de reducir el peso y corregir así los disturbios metabólicos, sigue siendo el tratamiento de primera línea.

La fase lútea inadecuada es otro diagnóstico que clásicamente se asoció al aborto recurrente. Sin embargo, hoy se cuestiona si realmente existe dicha alteración y si esta entidad puede considerarse una etiología del aborto recurrente. Por otra parte, si bien se han propuesto varios métodos de diagnóstico, ninguno ha demostrado ser suficientemente confiable y reproducible para el diagnóstico de los defectos de fase lútea. Por ello, y desde un enfoque práctico, suele obviarse el diagnóstico e indicarse directamente la suplementación con progesterona durante la fase lútea, dado que de todos los tratamientos sugeridos, es el único que ha demostrado cierto beneficio en cuanto a la reducción del riesgo de aborto.

El rol de otras patologías endocrinas en la etiología del aborto recurrente es controvertido. La diabetes mellitus, con adecuado control glucémico, no se asocia a complicaciones obstétricas. La hiperprolactinemia o la disminución de la reserva ovárica son entidades que están más asociadas a la esterilidad que al aborto. Si bien

algunos estudios han encontrado una mayor frecuencia de estas alteraciones en las pacientes abortadoras, esto no significa necesariamente que exista una asociación causal.

Como se ha visto a lo largo de este capítulo, en materia de aborto recurrente de causa endocrina son tal vez más las incertidumbres que las certezas. Aunque la realización de estudios randomizados y controlados en pacientes con aborto recurrente, metodológicamente bien diseñados, es muy difícil, es importante propiciar este tipo de investigación. Solo así podrá determinarse cuál es el verdadero papel etiológico de las diferentes patologías en el aborto a repetición, cuál es la utilidad diagnóstica de los estudios indicados y cuál es la eficacia terapéutica de las intervenciones propuestas.

Referencias

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008;90:S60.
2. Christiansen OB. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18:304-12.
3. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2006; 24: 33-9
4. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; 60: 985-99
5. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol. Metab* 1994; 79: 197-204.
6. Hodges RE, Hamilton HE, Keettel WC. Pregnancy in myxedema. *AMA Arch. Intern. Med* 1952;90, 863-868 (2)
7. Grossman CM, Morton WE, Nussbaum RH et al. Hypothyroidism and spontaneous abortions among Hanford, Washington. *Arch. Environ. Health* 1996; 51: 175-176.
8. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol* 1988; 72, 108-112.
9. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clinical Endocrinology* 1994; 40: 641-644
10. Goldsmith RE, Sturgis SH, Lerman J & Standburg JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol & Metabolism* 1952; 12: 846-855
11. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:63-70.

12. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:117-36
13. Galofré Ferrater JC et al. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of subclinical thyroid dysfunction in pregnancy *Endocrinol Nutr* 2009;56(2):85-91
14. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet & Gynecol* 2006;107:337-41
15. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004;292:691-
16. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RA, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Guideline: Thyroid dysfunction during and after pregnancy *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (Supplement):S1-S47
17. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 605-19.
18. Smallridge RC, Glinoe D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid* 2005; 15:54-59
19. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238
20. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy," *J Clin Endocrinol & Metabol* 2010; 95: E44-E48
21. Smith ML, Schust DJ. *Endocrinology and Recurrent Early Pregnancy Loss Semin Reprod Med* 2011;29:482-490
22. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Hazary E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990; 264:1422-1425.
23. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Meta* 1991;73, 421-427.
24. Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoe D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet. Gynaecol* 1993; 100: 669-672.
25. Singh A, Dantas ZN, Stone SC & Asch RH. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil &Steril* 1995; 63: 277-281.
26. Ijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y & Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet & Gynecol* 1997; 90: 364-369.
27. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 2-8.
28. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ & Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil &Steril* 1999; 71: 30-34
29. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid* 2001; 11: 1049-1053.
30. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 149-161.
31. Sieiro Netto L, Medina Coeli C, Micmacher E et al. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2004; 52: 312-316
32. Ghafoor M, Mansoor M, Malik T et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Col Phys & Surgeons Pakistan* 2006; 7: 468-471
33. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587-2591
34. Negro R, Formoso G, Coppola L et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 3-8
35. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis *Eur J Endocrinol*. 2010; 162: 643-52.
36. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A & Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet & Gynecol* 1993; 168: 837-841.
37. Bussen S & Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995; 10: 2938-2940
38. Roberts J, Jenkins C, Wilson R et al. Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an increased incidence of thyroid antibodies. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 84-86.
39. Roussev RG, Kaider BD, Pride DE, Coulam CB. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 415-420.
40. Bussen SS & Steck T. Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions (antithyroid, anticardiolipin and antithrombin autoantibodies and lupus anticoagulant in habitual aborters). *Europ J Obstet Gynecol & Reprod Biol* 1997; 74: 139-143.

41. Esplin MS, Branch DW, Silver R & Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet & Gynecol* 1998; 179: 1583–1586
42. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA & Scott RT Jr. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fert & Steril* 1999; 71: 843–848
43. Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Zou GM et al. Habitual abortions in 678 healthy patients: investigation and prevention. *Hum Reprod*. 1999; 14: 2106–2109.
44. Dendrinou S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G & Creatsas G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecological Endocrinology* 2000; 14: 270–274.
45. Mecacci F, Parretti E, Cioni R, Lucchetti R, Magrini A, La Torre P et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2000; 46: 39–50.
46. Marai I, Carp H, Shai S, Shabo R, Fishman G, Shoenfeld Y. Autoantibody panel screening in recurrent Miscarriages. *Am J Reprod Immunol*, 2004; 51: 235–240
47. Shoenfeld Y, Carp HJ, Molina V, Blank M, Cervera R, Balasch J, Tincani A, Faden D, Lojaco A, Doria A, Konova E, Meroni PL. Autoantibodies and prediction of reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 2006; 56: 337–44
48. Iravani AT, Saeedi MM, Pakravesh J, Hamidi S, Abbasi M. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract* 2008; 1: 458–64
49. Bellver J, Soares SR, Alvarez C et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2008; 23: 278–284.
50. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleincher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril* 1993; 60, 1001–1005.
51. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriages with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15: 1637–1639.
52. Abdel Aziz SF, Moussa AA, Kandil HO, Shaheen MY, Abou Zeid MM. Antithyroid autoantibodies in unexplained recurrent abortion. 2002. Acceso en <http://www.obgyn.net/women/women.asp?page=/pb/cotm/9905/Antithyroid1>
53. De Carolis C, Greco E, Guarino MD, Perricone C, Dal Lago A, Giacomelli R, Fontana L, Perricone R. Antithyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters. *Am J Reprod Immunol*. 2004; 52: 263–66
54. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2011; 74: 513–519.
55. Prummel M, Wiersinga W. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Europ J Endocrinol* 2004; 150: 751–755.
56. 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 1422–1425
57. Matalon ST, Blank M, Ornoy A & Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001 45 72–77
58. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cohen RH, el-Hazary E, Wallenstein S, Davies TF. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74, 645–653
59. Wilson R, Ling H, MacLean MA, Mooney J, Kinnane D, McKillop JH et al. Thyroid antibody titer and avidity in patients with recurrent miscarriage. *Fertil & Steril* 1999; 71: 558–561
60. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Morretti C, Ramanini C. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 204–20
61. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:d2616
62. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD007752
63. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N EJM* 2004; 351(3):241–249
64. Lidell HS, Sowden K, Farquhar C. Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1997; 37:402–6
65. Clifford E et al. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod*. 1994; 9(7): 1328–32
66. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2008; 17:151–60.
67. Cocksedge KA, Saravelos SH, Metwally M, Li TC. How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online*. 2009; 19:572–6.
68. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002; 78(3):487–490
69. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17(11):2858–2864

70. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75(1):46-52
71. 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(2):524-529
72. Sills ES, Perloe M, Palermo GD. Correction of hyperinsulinemia in oligoovulatory women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a review of therapeutic rationale and reproductive outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91:135-141
73. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese ovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4068-74
74. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril* 2008;90: 727-730
75. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356(6):551-566
76. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006;332:1485
77. Johnson NP, Stewart AW, Falkiner J, Farquhar CM, Milsom S, Singh VP, Okonkwo QL, Buckingham KL; REACT-NZ (Reproduction and Collaborative Trials in New Zealand), a multi-centre fertility trials group PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with polycystic ovary syndrome evaluating metformin for infertility with clomiphene. *Hum Reprod.* 2010;25: 1675-83.
78. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 20;(1):CD003053
79. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Zullo F. Effect of pre-conceptual metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Fertil Steril.* 2009; 92(5):1646-58.
80. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23, 462-477
81. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftsring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:1323-1330
82. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998;69:682-690
83. Tulppala M, Stenman UH, Cacciatori B, Ylikorkala O. Polycystic ovaries and levels of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women. *BJOG* 1993; 100:348-352.
84. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, Bonney RC, Franks S. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993; 8:829-833.
85. Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM. Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37:402-406.
86. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* (1999) 14:18-20.
87. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15: 612-615
88. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG* 2000; 107: 1471-1479.
89. Gürbüz B, Yalti S, Fiçicioğlu C, Özden S, Yildirim G, Sayar C Basal hormone levels in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol.* 2003; 7:317-21
90. Nardo LG, Rai R, Backos M, El-Gaddal S, Regan L. High serum luteinizing hormone and testosterone concentrations do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertil & Steril* 2002; 77:348-352
91. 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
92. Stanger JD, Yovich JL. Reduced in-vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *BJOG* 1985; 92:3 85-93
93. Howles CM, Macnamee MC, Edwards RG. Follicular development and early luteal function of conception and non-conceptional cycles after human in-vitro fertilization: endocrine correlates. *Hum Reprod.* 1987; 2:17-21
94. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet.* 1990; 336:1141-4
95. Homburg R, Levy T, Berkovitz D, Farchi J, Feldberg D, Ashkenazi J, Ben-Rafael Z. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 1993; 59:527-31.

96. 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 15;312:1508-11
97. 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;90:714-726
98. 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;19:1644-1646
99. Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:205-210
100. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *BJOG* 1992;99:128-131
101. Clark AM, Ledger W, Galletly C, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10:2705-2712
102. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R.N, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore S.K. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48: 1589-1595
103. Dahlgren, E., Janson, P.O., Johansson, S., Lapidus, L., Lindstedt, G. and Tengborn, L. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril* 1994, 61: 455-460.
104. Ibañez, L., Aulesa, C., Potau, N., Ong, K., Dunger, D.B. and de Zegher, F. Plasminogen activator inhibitor-1 in girls with precocious pubarche: a premenarcheal marker for polycystic ovary syndrome? *Pediatr. Res* 2002.,51:244-248
105. Sampson, M., Kong, C., Patel, A., Unwin, R. and Jacobs, H.S. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinology* 1996; 45: 623-629
106. Atiomo, W.U., Fox, R., Condon, J.E., Shaw, S., Friend, J., Prentice, A.G. and Wilkin, T.J. Raised plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is not an independent risk factor in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinology* 2000; 52: 487-492
107. Andersen P, Seljeflot I., Abdelnoor M., Arnesen H., Dale PO, Lovik A., Birkeland, K. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995; 44: 611-616
108. Glueck C.J, Awadalla SG, Phillips H., Cameron D, Wang P, Fontaine RN. Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of in vitro fertilized embryos, and miscarriage. *Fertil& Steril* 2000; 74, 394-397.
109. Velazquez, E.M., Mendoza, S.G., Wang, P. and Glueck, C.J. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997;46:454-457
110. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R.N, Sieve-Smith L, Tracy T. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:511-519.
111. Glueck CJ, Sieve L, Zhu B, Wang P. Plasminogen activator inhibitor activity, 4G5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene, and first-trimester miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2006; 55:345-52
112. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *BJOG* 1989;96: 275-280
113. Scott RT, Snyder RR, Bagnall JW, Reed KD, Adair CF, Hensley SD. Evaluation of the impact of intraobserver variability on endometrial dating and the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil & Steril* 1993; 60: 652-657
114. Horta JL, Fernández JG, de León BS, Cortés-Gallegos V. Direct evidence of luteal insufficiency in women with habitual abortion. *Obstet Gynecol* 1977;49:705-708
115. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:839.
116. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, et al. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil & Steril* 1997; 68:806
117. Quenby S, Farquharson RG. Human chorionic gonadotropin supplementation in recurring pregnancy loss: a controlled trial. *Fertil & Steril* 1994; 62:708-710
118. Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2): CD003511
119. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *NEJM* 304:1331
120. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Mar;50(1):132-45
121. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998; 70:246.
122. Gurbuz B, Yalti S, Ozden S, Ficioglu C. High basal estradiol level and FSH/LH ratio in unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;270:37-39.
123. Toner JP. Age=egg quality, FSH level=egg quantity. *Fertil Steril*. 2003;79:491
124. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril* 2000; 74:335
125. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21: 2216-2222,