

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA Y VINCULACION
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



Título De La Monografía

CRITERIOS DIANOSTICOS PARA FALLA TEMPRANA DEL EMBARAZO

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. HECTOR MIGUEL MUÑOZ GONZALEZ

Mexicali, B.C

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACION DE POSGRADO E INVESTIGACION



Título De La Investigación

CRITERIOS DIANOSTICOS PARA FALLA TEMPRANA DEL EMBARAZO

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. HECTOR MIGUEL MUÑOZ GONZALEZ

Mexicali, B.C



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACION DE INVESTICACION Y POSGRADO

**CARTA DE DICTAMEN DE LA EVALUACION DE LA FASE ESCRITA DEL TRABAJO
TERMINAL**

Mexicali, B.C a 16 de marzo de 2022

Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del trabajo terminal titulado **CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA FALLA TEMPRANA DEL EMBARAZO** para obtener el Diploma de **Especialidad en Ginecología y Obstetricia**, presenta el **C. Hector Miguel Muñoz Gonzalez**, una vez concluida la evaluación correspondiente, hemos resuelto por unanimidad **APROBADO**.

Dra. María Guadalupe Duarte Arenas
Presidente

Dr. Arturo Herrera Cervantes
Secretario

Dr. Gilberto Chavarín Panuco
Sinodal

Dr. Juan Manuel Vergara Téllez
Sinodal

Firma de Autoridades y Alumno

DR. CLEMENTE HUMBERTO ZUÑIGA GIL
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

DR. FRANCISCO ALEJANDRO GUTIERREZ MANJARREZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA. GUADALUPE DUARTE ARENAS
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DRA. ALICIA OROPEZA PRIETO
PROFESOR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DRA. GUADALUPE DUARTE ARENAS
ASESOR DE LA INVESTIGACION

DR. HECTOR MIGUEL MUÑOZ GONZALEZ
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia agradezco a mis formadores, médicos de gran sabiduría, quienes se han esforzado para ayudarme a llegar al punto donde me encuentro.

Agradezco el apoyo incondicional que me brindó mi familia, principalmente a mi esposa, hijo, padre y madre, que sin ellos no hubiera sido posible llegar al final de esta etapa.

Sencillo no ha sido el proceso, pero como dice el buen refrán el que persevera alcanza y al fin alcance mi sueño que tanto anhelaba.

Externo mi agradecimiento a la gran institución que me dio la confianza de ingresar a realizar mi postgrado en ginecología y obstetricia, el Hospital General de Tijuana.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
DEFINICION	3
INCIDENCIA	4
FACTORES DE RIESGO	5
ALTERACIONES GENETICAS Y PERDIDA GESTACIONAL	6
PATOLOGIA TIROIDEA Y PERDIDA GESTACIONAL	7
ALCOHOL Y PERDIDA GESTACIONAL	8
CAFEINA Y PERDIDA GESTACIONAL	9
EDAD MATERNA Y PERDIDA GESTACIONAL	10
DIAGNOSTICO	11-12
hCG Y PERDIDA GESTACIONAL	13-14
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	16-17

RESUMEN

En un embarazo intrauterino de viabilidad incierta, un diagnóstico de falso positivo de no viabilidad puede ser terrible y practicar una intervención médica o quirúrgica que elimine o dañe severamente un embarazo viable. (Peter M. Doubilet, october 10, 2013)

Sangrado transvaginal o dolor, es la causa más común por la cual una mujer busca asistencia médica en embarazos tempranos. (Preisler, 11 August 2015)

El examen por ultrasonido en el método diagnóstico de elección en falla temprana del embarazo. (Wiley, 14 octubre 2011)

Los criterios ultrasonográficos actuales para diagnóstico de falla temprana del embarazo incluyen: (Preisler, 11 August 2015)

1.- Saco gestacional ≥ 25 mm por ultrasonido transvaginal sin evidencia de embrión (Preisler, 11 August 2015)

2.- CRL ≥ 7 mm por ultrasonido transvaginal sin evidencia de actividad cardiaca fetal (Preisler, 11 August 2015)

Palabras clave: criterios diagnósticos para falla temprana embarazo, aborto, factores riesgo para aborto

INTRODUCCION

En un embarazo intrauterino de viabilidad incierta, un diagnóstico de falso positivo de no viabilidad puede ser terrible y practicar una intervención médica o quirúrgica que elimine o dañe severamente un embarazo viable. (Peter M. Doubilet, october 10, 2013)

El diagnóstico de falla temprana del embarazo tiene gran implicación para futuros manejos terapéuticos, con un impacto emocional en la madre. (Wiley, 14 octubre 2011)

Sangrado transvaginal o dolor, es la causa más común por la cual una mujer busca asistencia médica en embarazos tempranos. (Preisler, 11 August 2015) El factor de riesgo más comúnmente identificado en pacientes que han experimentado una falla temprana del embarazo es la edad avanzada y el antecedente de falla temprana del embarazo previo. (prager, mayo 2015) Cuando una mujer se presenta con dolor o sangrado transvaginal en embarazos tempranos, los principales diagnósticos diferenciales son, embarazo intrauterino viable, falla temprana del embarazo y embarazo ectópico. (Peter M. Doubilet, october 10, 2013)

El examen por ultrasonido es el método diagnóstico de elección en falla temprana del embarazo. La cuantificación de gonadotropina coriónica humana y la ultrasonografía son utilizados comúnmente para apoyar el diagnóstico diferencial. (Peter M. Doubilet, october 10, 2013)

En las últimas dos o tres décadas la ultrasonografía se ha convertido en un pilar fundamental para el diagnóstico y manejo de falla temprana del embarazo. (Peter M. Doubilet, october 10, 2013)

En estas pacientes una pregunta clave es ¿hay alguna oportunidad de un embarazo viable?, para una mujer con embarazo intrauterino de viabilidad incierta, la respuesta a esta pregunta se centra en la toma de decisión de evacuar o no el útero. (Peter M. Doubilet, october 10, 2013)

DEFINICION

La Falla temprana del embarazo se define como un embarazo intrauterino no viable, ya sea con un saco gestacional vacío o un saco gestacional que contiene un embrión o feto sin actividad cardíaca en las primeras 12 semanas de gestación. (prager, mayo 2015)

INCIDENCIA

La incidencia exacta de falla temprana del embarazo es difícil de evaluar. Una cifra comúnmente citada es alrededor de 1 por cada 5 embarazos reconocidos. (Bottomley, 2009)

La falla temprana del embarazo es común, con una incidencia de hasta 10% de todos los embarazos clínicamente reconocidos. (prager, mayo 2015) Aproximadamente el 80% de todos los casos de falla temprana del embarazo ocurre en el primer trimestre. (prager, mayo 2015) Aproximadamente el 50% de la pérdida temprana del embarazo es debido a anomalías cromosómicas fetales. (prager, mayo 2015) De las muchas causas de falla temprana del embarazo, la incidencia de anomalías cromosómicas ha sido estimada entre un 30-60%, siendo las trisomías las más frecuentes. (Devaseelan P, 2010)

La frecuencia de una falla temprana del embarazo reconocida en mujeres entre los 20-30 años 9-17%, esta cifra aumenta bruscamente en un 20% a la edad de 35 años y en un 40% a la edad de 40 años y hasta un 80% a la edad de 45 años. (prager, mayo 2015)

Para el diagnóstico de falla temprana del embarazo previo al 2011 existían criterios de ultrasonido relativamente con alta especificidad y muy poca sensibilidad. (Wiley, 14 octubre 2011)

Los criterios previos al 2011 para diagnóstico de falla temprana del embarazo por ultrasonido transvaginal incluía: (Bottomley, 2009)

- 1.- Saco gestacional vacío de 13-20 mm (Bottomley, 2009)
- 2.- CRL < 5mm sin evidencia de actividad cardíaca fetal (Bottomley, 2009)

En octubre del 2011 una serie de estudios sugerían que estas guías diagnósticas eran inseguras. (Preisler, 11 August 2015)

En agosto del 2015 se realiza un estudio multicéntrico observacional para definir criterios seguros para diagnóstico de falla temprana del embarazo mediante ultrasonido transvaginal en el cual concluyen que los criterios previos al 2011 no eran seguros para diagnosticar falla temprana del embarazo, concluyendo que los nuevos criterios son más seguros: (Preisler, 11 August 2015)

- 1.- Saco gestacional ≥ 25 mm por ultrasonido transvaginal sin evidencia de embrión (Preisler, 11 August 2015)

2.- $CRL \geq 7\text{mm}$ por ultrasonido transvaginal sin evidencia de actividad cardiaca fetal (Preisler, 11 August 2015)

FACTORES DE RIESGO

La pérdida gestacional tiene muchas causas, pero los factores genéticos, son con mucho, los más frecuentes. (JOE LEIGH SIMPSON, 2007)

Entre más tempranamente ocurra la pérdida, mayor es probabilidad que la causa sea genética. (JOE LEIGH SIMPSON, 2007)

Alteraciones cromosómicas del feto están presentes en aproximadamente el 50% de las pérdidas tempranas del embarazo, por lo que los errores causados en la meiosis por edad materna avanzada al momento de la concepción se ha considerado ser un factor de riesgo. (Nilsson, 2014)

La edad materna al momento de la concepción y el consumo de alcohol durante el embarazo son los factores de riesgo más importantes para pérdidas tempranas del embarazo. (Nilsson, 2014)

Contrariamente al presente estudio, el tabaquismo había sido asociado a un alto riesgo para pérdida temprana del embarazo. En estudios de cohorte recientes, no se identificó relación entre el tabaquismo y pérdida temprana del embarazo. (Nilsson, 2014)⁵

La morbilidad durante el embarazo en forma de pérdidas fetales o partos prematuros es una condición o hallazgo frecuente en mujeres con SAF. Se reportan pérdidas prematuras en 35,4 % de los embarazos, aunque el mecanismo cierto no está totalmente esclarecido. Se presume que ocurre por la unión de los AcAFL a células trofoblásticas, determinante de defectos en la placentación. (Reyes, 2016)

FACTORES DE RIESGO	
MODIFICABLES	NO MODIFICABLES
<ol style="list-style-type: none"> 1. TABAQUISMO 2. ALCOHOLISMO 3. ACTIVIDAD FISICA 4. CONSUMO DE CAFEINA 5. PESO 	<ol style="list-style-type: none"> 1. EDAD 2. ENFERMEDADES CRONICAS (DM, SAAF, PATOLOGIA TIROIDEA, ETC) 3. ALTERACIONES ANATOMICAS 4. FACTORES GENETICOS 5. ABORTOS PREVIOS 6. INFECCIONES

ALTERACIONES GENÉTICAS Y PERDIDA GESTACIONAL

Basado en el análisis de los productos de pérdidas gestacionales espontáneas, cerca del 50% de las pérdidas gestacionales comprobadas del primer trimestre, mostraron una anomalía genética. (JOE LEIGH SIMPSON, 2007)

En el segundo trimestre la pérdida gestacional es menos común relacionada con alteraciones cromosómicas. Las pérdidas gestacionales del segundo trimestre que presentan anomalías genéticas tienen anomalías genéticas similares a las observadas en recién nacidos vivos: trisomía 13, 18 y 21; monosomía X; polisomias de los cromosomas sexuales. (JOE LEIGH SIMPSON, 2007)

En la tabla 1 se muestran el espectro de anomalías en una tabulación: (JOE LEIGH SIMPSON, 2007)

TABLE 1. Chromosomal Abnormalities in Spontaneous Abortions; Recognized Clinically in the First Trimester*

Abnormalities	Frequency	(%)
Normal 46,XX or 46,XY		54.1
Triploidy		7.7
69,XXX	2.7	—
69,XYX	0.2	—
69,XXY	4.0	—
Others	0.8	—
Tetraploidy		2.6
92,XXX	1.5	—
92,XXYY	0.55	—
Not stated	0.55	
Monosomy X		18.6
Structural abnormalities		1.5
Sex chromosomal polysomy		0.2
47,XXX	0.05	—
47,XXY	0.15	—
Autosomal monosomy (G)		0.1
Autosomal trisomy for chromosomes		22.3

PATOLOGIA TIROIDEA Y PERDIDA GESTACIONAL

Disminución en la tasa de concepción y aumento en las pérdidas gestacionales están asociadas a patología tiroidea (hipo e hipertiroidismo), sin embargo, la patología tiroidea subclínica no es una explicación para la pérdida gestacional recurrente. (JOE LEIGH SIMPSON, 2007)

Estudiando un grupo de abortadoras de repetición y primigestas, Bussen y Steck, encontraron aumento de anticuerpos antitiroideos en el grupo de las abortadoras de repetición, concluyendo que los anticuerpos antitiroideos y la patología tiroidea leve se encuentran asociados a pérdida gestacional recurrente. (S.Bussen, 1995)

En general, los anticuerpos antitiroideos en pacientes asintomáticas no parecen aumentar el riesgo de pérdida gestacional recurrente. (JOE LEIGH SIMPSON, 2007)

ALCOHOL Y PERDIDA GESTACIONAL

Considerando que existe un acuerdo general de que el alcohol a altas dosis actúa como teratógeno, aún existe controversia de la existencia de un nivel seguro, de ingesta de alcohol durante el embarazo. (Andersen, 2012)

Los hijos de madres alcohólicas con más propensos a retardo en el crecimiento y retardo en el desarrollo, con anomalías físicas y neurológicas. (HARLAP, 1980)

Incluso el consumo de pequeñas cantidades de alcohol, durante las primeras etapas del embarazo, aumentan substancialmente el riesgo de pérdida gestacional espontánea. El feto es particularmente susceptible a la exposición de alcohol en etapas tempranas del embarazo. (Andersen, 2012)

El riesgo aumentado de pérdida gestacional relacionado al consumo de alcohol, fue mayor en las primeras 16 semanas y aun mayor en el primer trimestre, donde mostro una relación con la cantidad de consumo y riesgo de pérdida. (Andersen, 2012)

La tabla 2 muestra los ratios de muerte fetal en los cuatro periodos de embarazo, según la cantidad de consumo de alcohol durante la gestación. (Andersen, 2012)

TABLA 2

Average alcohol consumption	Risk of first trimester miscarriage (95% CI)	Risk of early second trimester miscarriage Weeks 13–16 (95% CI)	Risk of later second trimester miscarriage Weeks 17–22 (95% CI)	Risk of stillbirth (95% CI)
0 drinks per week	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)
½–1½ drinks per week	1.05 (0.94–1.18)	1.19 (1.04–1.37)	1.04 (0.84–1.29)	0.90 (0.73–1.12)
2–3½ drinks per week	1.66 (1.43–1.92)	1.57 (1.30–1.90)	0.81 (0.57–1.17)	0.88 (0.63–1.24)
≥4 drinks per week	2.82 (2.27–3.49)	1.73 (1.24–2.41)	1.04 (0.57–1.93)	1.28 (0.76–2.18)

CAFEINA Y PERDIDA GESTACIONAL

La cafeína 1,3,7-trimetilxantina, es la sustancia farmacológicamente activa más frecuentemente consumida a nivel mundial. (Weng, 2008)

La cafeína puede cruzar la barrera placentaria hacia el feto radialmente; su aclaramiento es prolongado en mujeres embarazadas, y su tasa de metabolismo es menor el feto debido a los bajos niveles enzimáticos. (Weng, 2008)

Múltiples estudios han demostrado que inclusive el consumo moderado de cafeína se encuentra asociado al riesgo de pérdida fetal, es doble de riesgos que en mujeres que no consumen cafeína. (Klebanoff, 1999)

Unos estudios reportan el consumo de grandes cantidades de cafeína y con sintomatología de náuseas por embarazo con mayor riesgo de pérdida gestacional. (Klebanoff, 1999)

En Estados Unidos el café, té y bebidas carbonatadas son la principal fuente de consumo de cafeína, con una dosis de consumo de estas fuentes de aproximadamente 106-107mg por día en adultos y 58mg por día en mujeres embarazadas. (Weng, 2008)

La cafeína puede tener un efecto adverso en el desarrollo fetal. De hecho, se ha reportado que el consumo de cafeína aumenta el riesgo de pérdida gestacional. (Weng, 2008)

Una dosis aumentada de ingesta diaria de cafeína durante el embarazo se encuentra asociado con riesgo aumentado de pérdida gestacional, comparado con el no consumo de cafeína. (Weng, 2008)

Weng demostró que el consumo de altas dosis de cafeína durante el embarazo aumenta el riesgo de pérdida gestacional, independientemente de la sintomatología relacionada al embarazo. (Weng, 2008)

EDAD MATERNA Y PERDIDA GESTACIONAL

Ha sido observado por muchos autores, un aumento en riesgo de muerte fetal, en particular aborto espontaneo, con el aumento de edad materna. (AnneMarie, 2000)

La edad avanzada es un factor de riesgo en mujeres para infertilidad, perdida gestacional, anomalías fetales, óbito y complicaciones obstétricas. (Sauer, 2015)

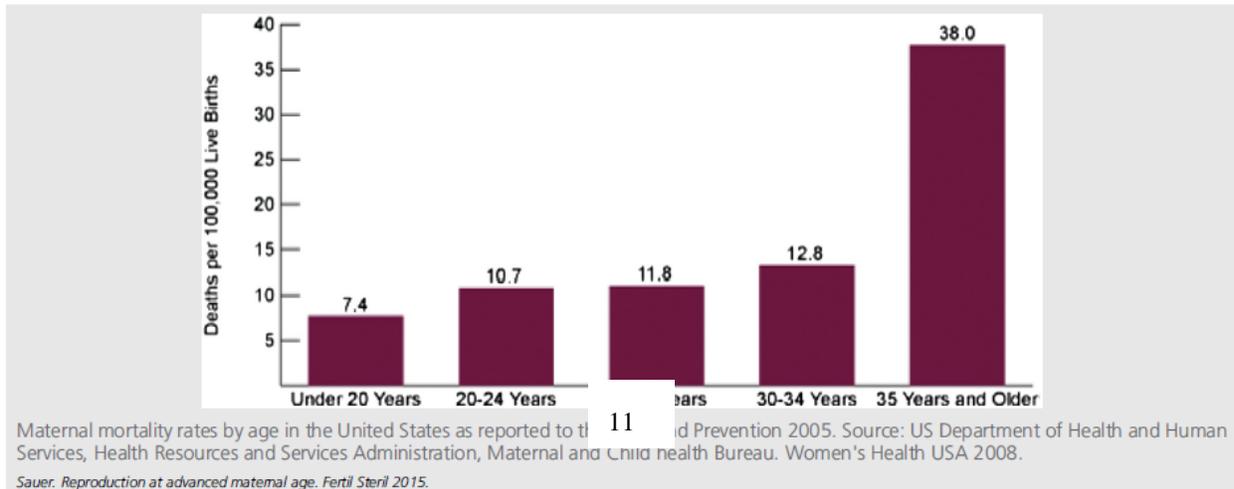
Décadas atrás, las mujeres embarazadas de edad avanzada eran principalmente mujeres con problemas de fertilidad. En la actualidad la mayoría de estas mujeres retardan la gestación por razones sociales. (AnneMarie, 2000)

Durante las últimas tres décadas la tasa de embarazos en mujeres con edades entre 35 a 55 años ha ido en aumento. Una taza acelerada de embarazos a partir de los 40 a 50 años se vio reflejado a partir de 1990. (Sauer, 2015)

El riesgo de aborto espontaneo varia, de un mínimo de 8.7% en mujeres de 22 años hasta un 84.1% para la edad de 48 años o mayor. (AnneMarie, 2000)

Comúnmente las pacientes de edad avanzada padecen una variedad de desórdenes médicos, lo que complica su embarazo y su manejo médico. (Sauer, 2015)

La tasa de mortalidad materna está significativamente incrementada en mujeres mayores de 35 años y más pronunciadas en mujeres mayores de 40 años. (fig. 2) La mayoría de las muertes son atribuidas a enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, abruptio placentae y complicaciones en técnicas del nacimiento. (Sauer, 2015)



DIAGNOSTICO

El diagnóstico de falla temprana del embarazo con un solo ultrasonido no puede ser garantizado en un 100% y existe una pequeña posibilidad que el diagnóstico sea incorrecto, particularmente en gestaciones muy tempranas. (GUIDELINE, 17 abril 2019)

Las recomendaciones para diagnóstico de falla temprana del embarazo por ultrasonido transvaginal varia. (Wiley, 14 octubre 2011)

El colegio americano de radiología (ACR) recomendaba CRL > 5mm sin evidencia de actividad cardiaca. (Wiley, 14 octubre 2011)

El Real Colegio de ginecología y obstetricia (RCOG) y el real colegio de radiología (RCR) recomendaba sospecha diagnostica de falla temprana del embarazo saco gestacional < de 20mm sin evidencia de embrión, CRL <6mm sin evidencia de actividad cardiaca fetal. (Wiley, 14 octubre 2011)

La sociedad de ginecología de Canadá (SOGC) recomendaba diagnóstico de falla temprana del embarazo cuando el saco gestacional excedía los 8mm sin presenciade saco de yolk o cuando el diámetro excedía los 16mm sin evidencia de embrión por ultrasonido transvaginal. (Wiley, 14 octubre 2011)

En octubre del 2011 una serie de documentos aportaron pruebas que estas pautas no eran seguras. (Preisler, 11 August 2015)

Siguiendo estas publicaciones el Real Colegio de Ginecología y Obstetricia inmediatamente cambiaron su guía para una basada en un saco gestacional vacío del diámetro medio del saco

gestacional $\geq 25\text{mm}$ o embrión con una longitud cráneo-rabadilla $\geq 7\text{mm}$ y sin latido cardiaco. (Preisler, 11 August 2015)

La guía del Colegio Americano de Radiología también cambio en 2013 y adopto los mismos criterios que el Real Colegio de Ginecología y Obstetricia para definir el diagnóstico de falla temprana del embarazo. (Preisler, 11 August 2015)

12



Figura A. Muestra saco gestacional con diámetro de 25mm en corte transversal sin evidencia de polo embrionarios



Figura B. Muestra un embarazo de 10sdg sin evidencia de actividad cardiaca fetal a la aplicación Doppler.

13

CUANTIFICACION DE hCG Y FALLA TEMPRANA DEL EMBARAZO

Otro de los criterios para valorar la viabilidad de un embarazo temprano es la hormona Gonadotropina Coriónica Humana. (Devaseelan P, 2010)

La Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) es glucoproteína secretada por el sincitiotrofoblasto de la placenta, tan pronto como 8 días después del pico de la hormona luteinizante. (Devaseelan P, 2010)

La hormona estimula el cuerpo lúteo para producir progesterona para mantener el embarazo. (Singhal, octubre 2019)

El propósito de esta hormona es preparar al cuerpo para continuar produciendo progesterona, que evita que se presente la menstruación. Esto protege el revestimiento endometrial uterino y el embarazo. (Singhal, octubre 2019)

Esta hormona se compone por dos subunidades: Alfa y Beta. Existen múltiples formas encontradas en suero materno y en orina en lo largo del embarazo, incluyendo la hormona intacta o cualquiera de sus subunidades. (Singhal, octubre 2019)

La hCG es metabolizada por el hígado sin embargo 20% es excretada por orina. La subunidad Beta es degradada en el riñón para formar un núcleo fragmentado que se mide mediante pruebas de orina. (Singhal, octubre 2019)

La concentración de la hCG aumenta gradualmente durante el embarazo, alcanzando un pico máximo alrededor de las 8 a 10 semanas de gestación, posteriormente cae a un nivel estable para el resto del embarazo. (Devaseelan P, 2010)

Es reconocido que valores anormales de hCG están asociados a falla temprana del embarazo y con abortos. (Devaseelan P, 2010)

Está claro que los niveles bajos de hCG en los días 12-16 posterior a la concepción (cuatro semanas de gestación) se encuentra asociado con pérdida temprana del embarazo, la relación precisa entre los niveles tempranos de hCG y posterior pérdida gestacional aún permanecen inciertos. (Singhal, octubre 2019)

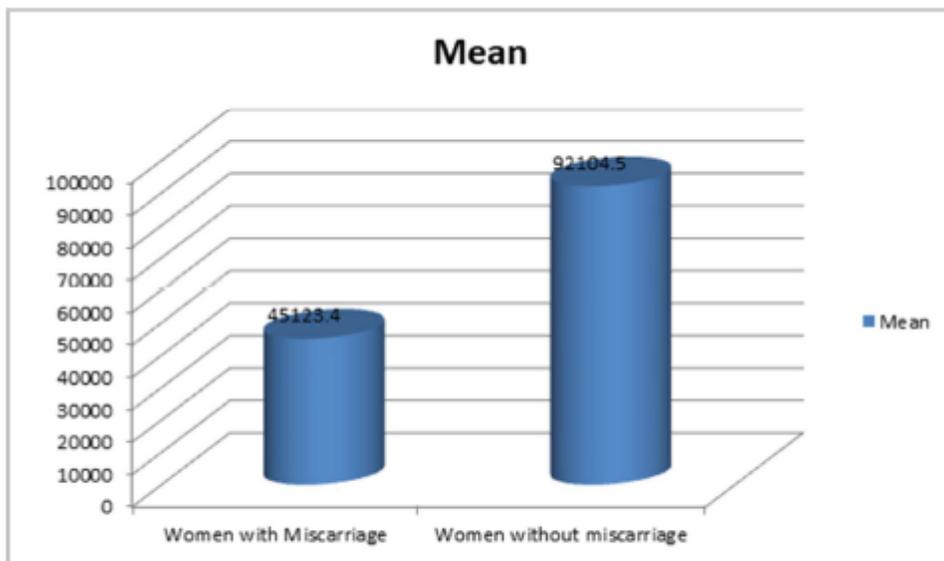


Figure 1: HCG among patients

La figura 1. Muestra la diferencia de niveles séricos de hCG entre pacientes que presentan falla temprana del embarazo y pacientes con embarazo normoevolutivo.

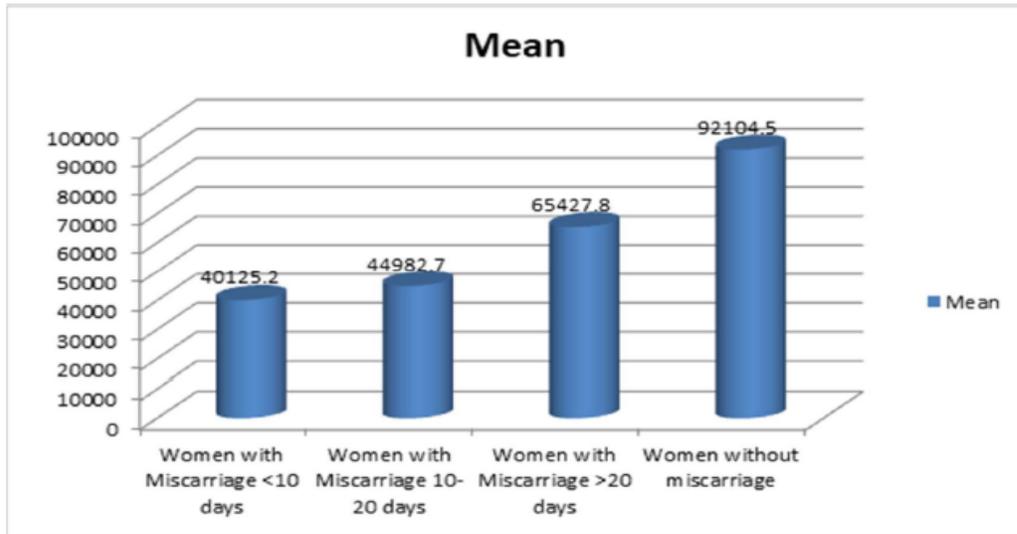


Figure 2: Serum hCG level in different time of miscarriage

En la figura 2. se muestran los niveles séricos de hCG en diferentes tiempos de falla temprana del embarazo

15

CONCLUSIONES

Según lo estudiado en esta monografía con la bibliografía captada, podemos añadir una perspectiva importante de que algunos abortos son prevenibles según los factores de riesgo modificables como lo es el tabaquismo, alcoholismo, actividad física entre otros.

Llegamos a la conclusión que los criterios actuales para diagnóstico de falla temprana del embarazo por ultrasonido transvaginal son confiables, en comparación con los criterios previos al 2011 los cuales no lo eran.

Así como el comportamiento de cuantificación de hCG en la evolución de perdida gestacional.

Bibliography

- Andersen, A.-M. N. (2012). Moderate alcohol intake during pregnancy. *International Journal of Epidemiology*, 9.
- AnneMarie. (2000). Maternal age and fetal loss: population based register. 5.
- Bottomley, C. (2009). DIAGNOSING MISCARRIAGE. *Elsevier*, 15.
- Devaseelan P. (2010). Human chorionic gonadotrophin for threatened miscarriage. *cochrane*, 24.
- GUIDELINE. (17 abril 2019). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. *NICE*, 33.
- HARLAP, S. (1980). ALCOHOL, SMOKING, AND INCIDENCE OF. *The lancet*, 4.
- JOE LEIGH SIMPSON, M. (2007). Causes of Fetal. *CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*, 21.
- Klebanoff, M. A. (1999). MATERNAL SERUM PARAXANTHINE, A CAFFEINE METABOLITE, AND THE RISK. 6.

- Llerena, G. A. (2016). Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Obstetricia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 10.
- M, P. (2013). Diagnostic Criteria for Nonviable Pregnancy. *The new engl and journa l o f medicine*, 9.
- Nilsson, S. F. (2014). Risk factors for miscarriage from a prevention. *bjog.org*, 11.
- Peter M. Doubilet, M. (october 10, 2013). Diagnostic Criteria for Nonviable Pregnancy. *The new engl and journa l o f medicine*, 9.
- prager, s. A. (mayo 2015). october 10, 2013. *ACOG*, 11.
- Preisler, J. (11 August 2015). Defining safe criteria to diagnose miscarriage: prospective. *BMJ*, 10.
- Reyes, G. A. (2016). Obstetrical antiphospholipid antibody syndrome. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 10. 17
- S.Bussen. (1995). Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant. *Human Reproduction*, 3.
- Sauer, M. V. (2015). Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *crossmark*, 8.
- Singhal, S. (octubre 2019). Association of Serum HCG Level with Miscarriage in early pregnancy. *Society for Health Care & Research Development*, 3.
- Weng, X. (2008). Maternal caffeine consumption during pregnancy. *AJOG*, 8.
- Wiley, J. (14 octubre 2011). Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of miscarriage. *ISUOG*, 8.