



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ABORTO RECURRENTE

Sergio Ávila Darcia *
Jader Gutiérrez Gómez**

Resumen

Los seres humanos sufren de una elevada tasa de pérdidas gestacionales después de la concepción, alcanzando cifras de 10 a 15% de todos los embarazos clínicamente reconocidos. La alta carga psicológica y frustración es común en aquellas parejas que experimentan un aborto y más aún en aquellas que presentan pérdidas gestacionales de manera recurrente. El aborto recurrente no tiene una definición clara, y se describe como la presencia de 2 o 3 abortos consecutivos antes de la semana 20 de acuerdo a las corrientes americanas y europeas, respectivamente. Se presenta en un 1 a 5% de las parejas que intentan concebir según la definición que se utilice. Esta entidad ocurre en su mayoría por causas genéticas, las cuales se ven influenciadas por la edad materna avanzada. Sin embargo, es un desorden multifactorial en el que pueden jugar un papel no solo factores genéticos sino también anatómicos, trombofilia, endocrinológicos, inmunológicos, infecciosos y de estilo de vida. Aun así, y a pesar de una evaluación exhaustiva no se logra identificar una causa subyacente hasta en un 50% de los casos.

Palabras Clave

Aborto, pérdida gestacional recurrente, tasa de nacidos vivos, embarazo, reproducción

Abstract

Human beings suffer elevated pregnancy failure rates after conception, reaching 10 to 15% of all clinically recognized pregnancies. The high psychological burden and frustration is common among couples who experience a miscarriage and moreover in those who present with recurrent pregnancy loss. This entity doesn't have a clear definition, and it is described as the loss of 2 or 3 consecutive pregnancies before 20 weeks of gestation according to the American and European currents, respectively. It presents in 1 to 5% of couples who try to conceive depending on the definition used. Recurrent pregnancy loss majorly results from genetic causes which are greatly influenced by advanced maternal age. However, this is a multifactorial disorder in which not only genetic factors may play a role but anatomic, thrombophilia, endocrinologic, immunologic, infectious, and life style factors as well. Even after an exhaustive evaluation the underlying cause remains undetermined in up to 50% of cases.

Key Words

Miscarriage, recurrent pregnancy loss, live births rate, pregnancy, reproduction

* Médico General. Área de Salud Horquetas. Caja Costarricense del Seguro Social. Correo electrónico: semar13@hotmail.com

**Médico General. Hospital San Rafael de Alajuela. Caja Costarricense del Seguro Social.



Introducción

El aborto recurrente es un término cuya definición es controversial. Clásicamente, la Organización Mundial de la Salud lo ha determinado como la presencia de 3 o más abortos consecutivos antes de las 20 semanas de gestación cada una con un feto menor de 500 g de peso.^{(1) (2) (3)} Otros autores han propuesto excluir el vocablo “consecutivos” de la definición anterior.⁽⁴⁾ Por su parte, el Royal College de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología se refieren a esta entidad como la existencia de 3 o más abortos consecutivos antes de las 24 semanas de gestación.^{(2) (5) (6) (7)} Por otro lado, sus contrapartes representadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva lo describen como la presencia de 2 o más embarazos fallidos consecutivos confirmados por ultrasonido o examen histopatológico.^{(1) (2) (6) (7) (8)}

Si la mujer nunca ha dado a luz, la pérdida de los fetos se conoce como aborto recurrente primario mientras que si ha experimentado previamente el nacimiento de un recién nacido vivo, estas pérdidas gestacionales se denominan aborto recurrente secundario.⁽¹⁾

Incidencia

La reproducción humana es extremadamente ineficiente comparada con otras especies. Cerca del 50-80% de las concepciones se pierden antes de completar el primer trimestre.^{(9) (10)} Se ha sugerido que de un 33 a un 50% de los cigotos no madurarán a blastocistos y de aquellos que si logren llegar a esta fase del desarrollo embrionario al menos 40% no se implantarán.⁽¹¹⁾ El resto se perderá durante el primer mes posterior al último período menstrual. Estas pérdidas usualmente no son reconocidas como embarazos. De aquellos embarazos clínicamente reconocidos aproximadamente el 10-15% terminan en abortos, ocurriendo la mayoría antes de las 8 semanas de gestación.⁽⁹⁾

Solamente un 3% de los embarazos viables se pierden después de las 8 semanas, con tasas de abortos que decrecen abruptamente después del primer trimestre.^{(9) (12)} La probabilidad de que un embarazo se desarrolle normalmente es marcadamente mayor luego de que se detecta la fetocardia, sin embargo en mujeres con historia de aborto recurrente, el porcentaje de pérdidas gestacionales aún después de documentarse latidos fetales aumenta de un 3-6% a un 17-22%.^{(13) (14)} Aun así, la presencia de signos vitales en embarazos anteriores puede servir como un marcador pronóstico en casos de aborto recurrente. Cuando los embriones previos han logrado alcanzar una edad de desarrollo mayor, las probabilidades de concebir de manera satisfactoria y culminar con el nacimiento de un recién nacido vivo son significativamente mayores que después de disrupciones tempranas a repetición.⁽¹³⁾

Con respecto al aborto recurrente y tomando la definición clásica y de la corriente europea, este posee una incidencia aproximada de un 1-3% en las parejas en edad reproductiva que desean concebir.^{(1) (2)} Esta cifra se incrementa si utilizamos la definición otorgada por la escuela americana llegando a afectar hasta a un 5% de mujeres que intentan un embarazo exitoso.^{(1) (8)}

1. Causas y Factores de Riesgo

Epidemiológicos

-Edad Materna

La edad materna es un factor de riesgo significativo para el aborto recurrente, el cual aumenta conforme lo hace la edad. Esto ocurre debido a un incremento en los conceptos anormales cromosómicamente probablemente como resultado de ovocitos de mala calidad y un declive en la función uterina y ovárica. Antes de los 30 años el riesgo es



relativamente bajo (7-15%), aumenta ligeramente de los 30 a 34 años (8 a 21%), para experimentar luego un brusco incremento entre los 35 y 39 años (17 a 28%) así como a partir de los 40 años (34 a 52%). Si se tienen en cuenta tanto los abortos reconocidos como los inadvertidos, el porcentaje de embarazos malogrados en mujeres mayores de 40 años puede alcanzar cifras del 75 al 93%. La edad paterna avanzada también se ha identificado como un factor de riesgo para el aborto recurrente, siendo más alto en las parejas en las que el varón es mayor de 40 años y la mujer mayor de 35 años. ^{(2) (4) (5) (10) (11)}

-Abortos previos

La historia obstétrica previa de una mujer es un predictor independiente del resultado de un futuro embarazo y numerosos estudios muestran que el riesgo de presentar un nuevo aborto aumenta con cada pérdida gestacional subsecuente. En mujeres nulíparas la probabilidad de desarrollar una pérdida es de un 5 a 10%, la cual se incrementa a un 14 a 21% luego de presentar 1 aborto previo, a un 24 a 29% luego de 2 abortos previos y no más allá de un 30 a 40% en mujeres con 3 o más pérdidas. Es importante recordar que la existencia previa de un recién nacido vivo no excluye la posibilidad de presentar aborto recurrente y que estos riesgos son ligeramente mayores cuando no hay historia previa de recién nacidos vivos. El aborto recurrente típicamente ocurre a edades gestacionales similares en embarazos consecutivos. ^{(2) (4) (5) (9)}

Genéticos

Las anomalías cromosómicas son la mayor causa de aborto tanto en el período preimplantación como clínicamente reconocido. Se dice que al menos 50% de las pérdidas clínicamente reconocidas son el resultado de una anomalía cromosómica: de todos los embriones morfológicamente normales, al menos un 25 a 50% exhiben alguna anomalía cromosómica (aneuploidía o poliploidía), porcentaje que aumenta con la edad materna; y en fetos morfológicamente anormales la frecuencia de aberraciones cromosómicas es aún mayor. A menor edad gestacional en que ocurra el aborto más probable es la presencia de una aberración cromosómica en el feto. Los errores genéticos asociados con el aborto recurrente incluyen anomalías cariotípicas maternas y paternas, y aneuploidía recurrente. En parejas con cariotipos normales, la aneuploidía fetal recurrente puede ser la causa de los abortos siendo las trisomías las más frecuentes. Las trisomías autosómicas representan con un 50% la mayor clase de complementos cromosómicos encontrada en los abortos espontáneos anormales citogenéticamente. La trisomía más frecuentemente observada es la trisomía 16, la cual es incompatible con la vida. Le sigue la trisomía 22, en la cual algunos casos llegan al nacimiento con una supervivencia muy corta. A continuación con una frecuencia muy parecida tenemos la trisomía 21 seguido por la trisomía 15, 18 y 2. La aneuploidía usualmente ocurre por errores en la meiosis I materna y se asocia con edad materna avanzada. De los tipos específicos de anomalías, la monosomía X es la anomalía cromosómica más común encontrada en los abortos espontáneos y encontrándose hasta en un 15 a 20% de los especímenes anormales. En una familia, los abortos sucesivos suelen ser recurrentemente normales o recurrentemente anormales, por tanto si el complemento cromosómico del primer aborto es anormal la recurrencia usualmente implica la presencia de aneuploidía aunque no necesariamente en el mismo cromosoma. El cariotipo de los productos de la concepción debe ser obtenido luego del 3er aborto o posterior. Si el cariotipo es anormal hay mejor pronóstico para el siguiente embarazo. Hasta un 80% de las parejas con aborto recurrente se encuentra un factor genético estructural en cualquiera de los 2 miembros, siendo las traslocaciones balanceadas las más comunes y las cuales se encuentran con mayor frecuencia en las mujeres hasta en el doble de casos que los hombres. Entre las parejas con aborto recurrente hasta un 60% de las traslocaciones son recíprocas y un 40% robertsonianas. Los individuos con traslocaciones balanceadas son fenotípicamente normales pero su descendencia puede mostrar duplicaciones cromosómicas o deficiencias como resultado de una segregación meiótica normal. El análisis cromosómico de ambos padres debe ser realizado si la paciente ha sufrido 3 o más abortos, así mismo debe ser realizado cuando la pareja ha tenido un óbito o un nacido



vivo con malformaciones congénitas. Sin embargo, el Royal College de Obstetras y Ginecólogos opina que solamente debe ser realizado cuando el cariotipo del producto reporta una anomalía estructural no balanceada. ^{(1) (2) (3) (5) (6) (8) (9) (11) (13) (15)}

Placentarios

Cerca de dos terceras partes de los embarazos fallidos en etapas iniciales evidencian defectos en la placentación, que se caracterizan principalmente por un trofoblasto adelgazado y fragmentado y una invasión reducida del lumen por el citotrofoblasto en la punta de las arterias espiraladas. En alrededor del 80% de los abortos, la aparición de la circulación placentaria materna es precoz y generalizada a través de la placenta llevando a concentraciones de oxígeno elevadas en etapas tempranas del embarazo, daño oxidativo extenso en el trofoblasto y degeneración placentaria. ⁽⁹⁾

Anatómicos

-Defectos Mullerianos

La prevalencia reportada de anomalías uterinas en poblaciones con aborto recurrente varía ampliamente con rangos entre el 1,8 y el 37,6% y se asocian más comúnmente con abortos en el segundo trimestre. La malformación uterina más frecuente es el útero septado, encontrándose en aproximadamente 3,5% de los casos de pérdida gestacional recurrente. Tiende a provocar abortos en el primer trimestre y es la malformación que más se asocia a un desenlace adverso del embarazo con un índice de aborto del 60-65%. Se han encontrado cambios en los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular en el endometrio que cubre el área del septo y se ha asumido que esto afecta la vascularización durante la placentación causando así un fracaso de la implantación sobre el tabique relativamente avascular. Otras anomalías como el útero bicorne, unicorno y las anomalías ocasionadas por exposición al DES son menos comunes y tienden a provocar pérdidas gestacionales en el segundo trimestre. ^{(1) (2) (3) (4) (5) (8) (9) (16)}

La corrección quirúrgica de los defectos, en especial del útero septado, puede ser beneficiosa y debe considerarse en las pacientes con aborto recurrente pues mejora espectacularmente el desenlace de los embarazos disminuyendo el índice de aborto a un 15%. ^{(4) (8)}

-Adherencias

En el síndrome de Asherman, las adherencias intrauterinas pueden interferir con la implantación o el desarrollo embrionario inicial. Un 15 a 30% de las pacientes que padecen este síndrome presentan abortos a repetición. Los mecanismos por los que sucede son la disminución del volumen intrauterino funcional y la fibrosis e inflamación del endometrio que pueden predisponer a una insuficiencia placentaria. El desenlace del embarazo suele ser desfavorable con un índice de aborto del 40-80%. ^{(2) (3) (4) (9)}

El manejo de estas pacientes es controversial ya que no existe evidencia concluyente de que el tratamiento quirúrgico reduzca el riesgo de pérdidas gestacionales. Sin embargo, el consenso general es que en aquellas mujeres en las que se detectan adherencias y experimentan aborto recurrente, las mismas deben ser sometidas a lisis bajo visualización histeroscópica directa. Cerca del 50% logra concebir posterior a la cirugía pero la frecuencia de aborto se mantiene elevada entre un 7 y un 23%. ^{(2) (4) (9)}

-Leiomiomas y Pólipos

Usualmente los leiomiomas no tienen relación etiológica con las pérdidas gestacionales. Existe la posibilidad de que puedan causar por sí mismos abortos en el primero o segundo trimestre, sin embargo siendo esto algo muy infrecuente. Solamente los miomas de tipo submucoso tienen más probabilidad de causar abortos y se encuentran



hasta en un 2,6% de las pacientes con aborto recurrente. Algunos mecanismos propuestos son adelgazamiento del endometrio sobre la superficie del mioma predisponiendo a la implantación en un sitio pobremente decidualizado, crecimiento rápido causado por las hormonas del embarazo que compromete el aporte sanguíneo del mioma resultando en necrosis y llevando a contracciones uterinas y eventualmente expulsión fetal, y por último, invasión por parte del leiomioma del espacio requerido por el feto en desarrollo llevando a parto prematuro o a la presencia de deformidades fetales. ^{(1) (2) (4) (9)}

No está claro si los pólipos intracavitarios incrementan el riesgo de abortos. En particular, los micropólipos difusos se han asociado con endometritis crónica interfiriendo con la implantación. ^{(1) (3)}

Al igual que con el síndrome de Asherman el manejo de estas pacientes es controversial ya que no existe evidencia concluyente de que el tratamiento quirúrgico reduzca el riesgo de pérdidas gestacionales. Sin embargo, el consenso general es que la corrección quirúrgica de defectos significativos de la cavidad uterina debe ser considerada. La cirugía puede ser una opción en mujeres que experimentan pérdidas gestacionales a repetición durante el segundo trimestre, pero debe ser reservada para aquellas en las que los miomas invadan o deformen la cavidad uterina y cuyos productos presentan un fenotipo y cariotipo normales y alcanzaron al menos las 9-10 semanas de gestación. ^{(4) (8) (9)}

-Insuficiencia Cervical

Las pérdidas gestacionales que se dan a mediados del segundo o principios del tercer trimestre usualmente se asocian con incompetencia cervical. Su incidencia real es desconocida ya que el diagnóstico es esencialmente clínico. Si se excluyen otras causas de pérdida gestacional recurrente y la etiología presunta es la insuficiencia cervical, se recomienda el cerclaje cervical entre las semanas 13 y 16 en aquellas pacientes que presentan una longitud del cérvix de 25mm o menor con una alta tasa de éxito. ^{(1) (2) (3) (5) (9)}

Trombofílicos

-Hereditarios

Las trombofilias hereditarias están inequívocamente asociadas con pérdidas fetales en el segundo trimestre, con evidencia menos convincente para el primer trimestre. Las mutaciones del factor V de Leiden y del gen de la protrombina corresponden al 50 a 60% de los casos de trombofilias hereditarias y son sin lugar a dudas las más comunes presentándose respectivamente, en un 8 y un 3% de la población caucásica. Numerosos estudios revelan asociaciones entre el aborto recurrente de fetos de menos de 13 semanas y la presencia de trombofilias relacionadas con el factor V de Leiden, resistencia a la proteína C activada, mutaciones en el gen de la protrombina y deficiencia de proteína S. La evidencia es aún menos clara para el aborto recurrente de menos de 10 semanas de gestación. El mecanismo propuesto ha sido trombosis de la vasculatura útero-placentaria representada en las arterias espiraladas y el espacio intervilloso debido a una respuesta hemostática aumentada que afecta la perfusión placentaria y lleva a alteraciones en el crecimiento fetal y placentario y a aborto recurrente. A pesar de estas asociaciones, no puede establecerse una conexión definitiva entre estas enfermedades y los desenlaces gestacionales adversos. Por tanto, el aborto recurrente no corresponde una indicación para realizar pruebas de detección de trombofilias. Puede considerarse una prueba en busca de trombofilias heredadas en la madre cuando existan antecedentes personales de tromboembolia en ausencia de otros factores de riesgo como cirugía o inmovilización prolongada. También, cuando un familiar de primer grado tenga antecedente de trombofilia de alto riesgo o de tromboembolia venosa antes de los 50 años en ausencia de factores de riesgo. Así mismo, existen datos insuficientes para recomendar el tratamiento con heparina u otros anticoagulantes con el fin de mejorar los desenlaces gestacionales en mujeres con trombofilia heredada y aborto recurrente. ^{(1) (2) (3) (5) (7) (8) (9)}



-Adquiridos

Según el Royal College de Obstetras y Ginecólogos el Síndrome Antifosfolípido es la causa tratable más importante de aborto recurrente. De aquellas pacientes con pérdidas gestacionales recurrentes un 5 a 15% presentarán anticuerpos antifosfolípido y la tasa de embarazos malogrados sin tratamiento para embarazos futuros va desde un 50 hasta un 90%. Los anticuerpos antifosfolípido tienen una variedad de efectos en el trofoblasto incluyendo inhibición de la diferenciación del citotrofoblasto veloso y de la invasión decidua por el citotrofoblasto extraveloso, inducción de apoptosis del sincitiotrofoblasto e iniciación de vías de inflamación maternas en la superficie del sincitiotrofoblasto. Esta es la única enfermedad autoinmunitaria en la que la pérdida gestacional forma parte de los criterios diagnósticos. Para confirmar su presencia se requiere cumplir con al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio, cuyos valores deben estar en títulos moderados a altos o por encima del percentilo 99 (40 gr/l o ml/l) separados por al menos 12 semanas. Toda mujer con 3 o más pérdidas gestacionales antes de las 10 semanas y en las que se han excluido anomalías maternas anatómicas, hormonales y cromosómicas tanto maternas como paternas debe ser evaluada por la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Así mismo, la pérdida de un solo embarazo con un feto morfológicamente normal después de las 10 semanas requiere evaluación de la presencia de estos anticuerpos. El tratamiento incluye el uso de aspirina en bajas dosis, la cual debe ser iniciada tan pronto se cuente con una prueba de embarazo positiva y continuada hasta la semana 32 de gestación, combinada con heparina no fraccionada que debe ser continuada hasta al menos 6 semanas posparto. Esta ha sido la única combinación de tratamiento que para esta entidad ha probado aumentar significativamente las tasas de nacimientos vivos alcanzando hasta un 75% y reducir las tasas de aborto en un 54%. Sin embargo, estos embarazos mantienen un alto riesgo de complicaciones durante todo su curso por lo que deben ser vigilados estrictamente. El uso de heparina de bajo peso molecular no reporta diferencias en eficacia ni seguridad al ser comparada con la heparina no fraccionada por lo que combinada con bajas dosis de aspirina puede ser usada en el tratamiento de estas pacientes y posee algunas ventajas ya que puede ser administrada una vez al día, causa menos trombocitopenia inducida por heparina y se ha asociado con menor riesgo de osteoporosis inducida por heparina. El uso de corticosteroides o inmunoglobulina intravenosa no mejoran las tasas de nacimientos en pacientes con aborto recurrente asociado al síndrome antifosfolípido y su uso más bien podría provocar un aumento significativo de la morbilidad maternofetal. ^{(1) (2) (3) (5) (7) (8) (9)}

Endocrinológicos

-Diabetes Mellitus

Aquellas mujeres que padecen de diabetes mellitus mal controlada poseen mayor riesgo de pérdidas fetales principalmente en los inicios de la gestación. Esto debido a la resistencia a la insulina, la cual podría promover abortos al incrementar la concentración circulante de testosterona e hiperhomocisteinemia las cuales interfieren con el flujo sanguíneo endometrial y la integridad vascular resultando en un mayor estrés oxidativo que afecta la gestación. La presencia de una glicemia elevada y valores de hemoglobina glicosilada mayores a 8% en el primer trimestre aumenta significativamente el riesgo de aborto y de malformaciones congénitas. En las mujeres con aborto recurrente, la determinación de estas pruebas está indicada solamente en aquellas pacientes con diabetes diagnosticada o presunta, de lo contrario no está justificada. No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de metformina durante el embarazo para prevenir la pérdida gestacional en mujeres con aborto recurrente. En pacientes diabéticas con aborto recurrente y valores elevados de hemoglobina glicosilada, es apropiado aconsejar el posponer los intentos de concepción hasta que dichos valores sean normales ya que por otro lado, la diabetes bien controlada no se considera una causa de aborto. ^{(1) (2) (4) (5) (8) (9) (12)}



-Síndrome de Ovario Poliquístico

Este trastorno es una anomalía frecuentemente encontrada en las pacientes que experimentan aborto recurrente, con una tasa de aborto de hasta un 40%. El mecanismo exacto se desconoce y los propuestos incluyen obesidad, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hiperandrogenemia, hiperhomocisteinemia, niveles elevados del factor inhibidor del activador del plasminógeno, receptividad endometrial pobre y niveles elevados de la hormona luteinizante. Sin embargo, la supresión pregestacional de los niveles elevados de LH en mujeres con aborto recurrente y poliquistosis ovárica no mejora las tasas de nacidos vivos. Además, a pesar de que el tratamiento con metformina en estas pacientes ha demostrado mejorar los índices de concepción al disminuir la resistencia a la insulina y disminuir la actividad del factor inhibidor del activador del plasminógeno, no tiene efecto alguno en el riesgo de aborto por lo que el tratamiento sistemático con metformina durante el embarazo no se recomienda. ^{(4) (5) (12)}

-Obesidad

La obesidad se ha reportado como un factor de riesgo independiente tanto para aborto espontáneo como recurrente. Se cree que actúa sobre la función reproductiva femenina a través de hiperinsulinemia y producción de andrógenos. Además, la resistencia a la insulina juega un papel clave para explicar la relación entre la obesidad, el síndrome de poliquistosis ovárica y el aborto recurrente. ^{(1) (2) (5) (12)}

-Trastornos Tiroideos

Tanto el hiper como el hipotiroidismo se han asociado con menores tasas de concepción y mayores tasas de aborto, por lo que no hay duda alguna que deben recibir el tratamiento correspondiente. El papel del hipotiroidismo subclínico es menos claro y no se considera generalmente una explicación para el aborto recurrente. Aun así, la Sociedad Endocrinológica recomienda reducir los valores de TSH a menos de 2,5 mU/l en pacientes con infertilidad ya que se ha observado que el mantener dichos valores bajo estos límites mejora los desenlaces de la gestación en mujeres embarazadas tratadas con levotiroxina. Si los valores de TSH se encuentran normales no se recomienda medir de rutina la concentración de tiroxina ni de anticuerpos antitiroideos. Algunos autores consideran la presencia de anticuerpos antitiroideos como una causa significativa de aborto recurrente, por lo que en estos casos es posible utilizar el tratamiento con levotiroxina para mantener los valores de TSH bajo los límites anteriormente descritos. ^{(1) (2) (4) (7) (8) (9) (12)}

-Hiperprolactinemia

La prolactina es esencial para la reproducción femenina y es comúnmente medida en estas pacientes ya que sus niveles elevados se han asociado con infertilidad y aborto producidos por disfunción ovulatoria a través de una foliculogénesis anormal y defectos en la maduración de los ovocitos. Además, los altos niveles de prolactina en el crecimiento folicular temprano pueden inhibir la secreción de progesterona resultando en defectos de la fase lútea. Se ha reportado que la hiperprolactinemia puede ocurrir de manera transitoria cerca de la fase preovulatoria asociándose igualmente con infertilidad y aborto recurrente. El uso de agonistas de la dopamina como la bromocriptina mejoran significativamente los resultados en embarazos subsecuentes en mujeres con aborto recurrente e hiperprolactinemia con tasas de nacidos vivos de hasta un 85%. Por otra parte, las concentraciones bajas de prolactina también se han asociado con mayor riesgo de abortos subsecuentes en mujeres con aborto recurrente. ^{(7) (8) (12)}

-Insuficiencia de la Fase Lútea

La progesterona es primordial para un embarazo saludable ya que juega un rol importante en el mantenimiento del endometrio haciéndolo adecuado para la implantación, así mismo es esencial en los inicios del embarazo donde es producida por el cuerpo lúteo hasta las 8 a 12 semanas cuando la placenta toma esta función y afecta la proliferación



y diferenciación de células estromales, aumenta la receptividad uterina a través de la modulación de factores de crecimiento que actúan de forma local y regulan la producción de citoquinas en la interfase materna, por lo que se han formulado diversas hipótesis en las que los niveles de progesterona inadecuados se ven implicados en la patogénesis del aborto. Aunque se han reportado defectos de la fase lútea hasta en un 35% de las mujeres con aborto recurrente, también se han encontrado en mujeres que conciben con normalidad y la histología endometrial encontrada tanto en mujeres fértiles como en aquellas con insuficiencia de la fase lútea es idéntica, por lo que esta entidad antes aceptada universalmente como una causa común de aborto, ahora se considera una explicación poco satisfactoria y estudios recientes como el PROMISE concluyen que la administración de progesterona en el primer trimestre no produce ningún beneficio en las tasas de nacidos vivos en estas pacientes, por lo que en el escenario del aborto recurrente es una práctica que debería eliminarse. ^{(1) (2) (3) (5) (8) (9) (12) (17) (18)}

Inmunológicos

Las mujeres con lupus eritematoso sistémico tienen mayores tasas de pérdidas gestacionales alcanzando incluso el 20% en todos los trimestres y aborto recurrente. Se cree que esto ocurre debido a la presencia de anticuerpos antifosfolípido, los cuales están presentes hasta en un 37% de estas pacientes. Por tanto, el tratamiento es similar a aquellas mujeres con síndrome antifosfolípido. ^{(3) (4)}

Con respecto a factores aloinmunitarios, no existe evidencia clara aparte de diversas hipótesis y modestas asociaciones entre estos factores y el aborto recurrente. Las teorías de incompatibilidad de antígenos leucocitarios humanos entre parejas, ausencia de anticuerpos maternos leucocitotóxicos, ausencia de anticuerpos maternos de bloqueo, alteración de células NK en sangre periférica, aumento de células NK uterinas, activación mayoritaria de la respuesta TH1, secreción aumentada de factor de necrosis tumoral alfa y deficiencia del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos no han sido sustentadas, por lo que las pruebas para detectar estas condiciones no deben ser ofrecidas a parejas que estén siendo estudiadas por aborto recurrente. Así mismo, los tratamientos de inmunización de células paternas, donación de leucocitos de terceras partes, membranas trofoblásticas e inmunoglobulina intravenosa no mejoran las tasas de recién nacidos vivos por lo que no deben ser ofrecidos a mujeres con aborto recurrente. ^{(1) (2) (3) (4) (5) (7) (19)}

Infeciosos

Las infecciones son una causa de pérdida gestacional principalmente tardía y existe la posibilidad que se asocien con pérdidas tempranas, sin embargo la probabilidad es baja y todavía aún menor en casos de aborto recurrente, por lo que no existe indicación para pruebas rutinarias de detección para microorganismos específicos en la evaluación de las parejas con aborto recurrente. De los muchos organismos implicados, solamente *U. urealyticum*, *M. hominis* y *C. trachomatis* parecen poder asociarse con abortos a repetición pues consiguen persistir en un estado asintomático y su virulencia no es tan severa como para causar infertilidad por lo que no eliminan la posibilidad de lograr un embarazo. La prevalencia de endometritis crónica es de un 7% en casos de aborto recurrente, así que una pareja podría tratarse empíricamente con doxiciclina logrando un aumento en las tasas de recién nacidos vivos. No obstante, dada la falta de estudios clínicos, cualquier uso de antibióticos no se ve apoyado por la evidencia. ^{(1) (2) (3) (5) (8) (9)}

Exógenos

Varios agentes exógenos se han visto implicados en pérdidas fetales. Debido a que las embarazadas se ven expuestas a varios factores concomitantemente, es casi imposible atribuir cualquier efecto adverso a un solo agente. Por tanto, los médicos deben ser cautelosos al atribuir un aborto a un agente exógeno. El consumo moderado a alto de alcohol se ha asociado con un leve aumento en el riesgo de aborto (más de 2 copas diarias o más de 3 a 5 bebidas por semana). Sin embargo, una pérdida a inicios de la gestación no debe ser atribuida a la exposición al alcohol de



manera ocasional. La ingestión de grandes cantidades de cafeína (más de 300mg/día o el equivalente a 3 tazas de café) se asocia a un incremento moderado del riesgo de aborto. El fumado tanto activo como pasivo tiene efectos deletéreos en cada trimestre del embarazo. El riesgo de aborto se ve aumentado en aquellas pacientes que consumen al menos 10 cigarrillos diarios. No obstante, la exposición al fumado pasivo durante el embarazo aumenta el riesgo de aborto hasta en un 11%. Las diferentes toxinas presentes en el cigarrillo adelgazan la placenta específicamente la membrana basal del trofoblasto, incrementan el contenido de colágeno del mesénquima veloso y disminuyen la vascularización llevando además a cambios en las funciones enzimáticas y de síntesis placentarias. Este daño directo al tejido placentario explicaría las mayores tasas de abortos. ^{(2) (4) (8) (9)}

Idiopático

En aproximadamente el 50% de los casos se desconoce la causa exacta del aborto recurrente. Sin embargo, estas mujeres tienen un excelente pronóstico aún sin ninguna intervención farmacológica, logrando tasas de embarazos exitosos a futuro entre un 35 y un 85%. Es necesario recordar que el pronóstico empeora conforme incrementa la edad materna y el número de abortos previos. Se han propuesto 2 modelos para explicar estos pronósticos favorables: el tipo I se refiere al aborto recurrente que ocurre meramente por azar, sin patología subyacente, poseen un buen pronóstico al compararlas con mujeres de su misma edad sin ninguna intervención farmacológica; el tipo II describe el aborto recurrente que ocurre debido a una patología que no es fácilmente identificable por las investigaciones de rutina o que es atribuida a factores ambientales o de estilo de vida y presentan peor pronóstico cuando han tenido 4 abortos o más con un cariotipo normal en sus productos al compararlas con mujeres de la misma edad. Tradicionalmente, la aspirina sola o en combinación con heparina ha sido prescrita en mujeres con aborto recurrente idiopático con el objetivo de mejorar los resultados de la gestación. No obstante, los estudios demuestran que ninguna de estas intervenciones mejora las tasas de nacidos vivos en estas pacientes por lo que el uso de este tratamiento empírico debería ser evitado. ^{(1) (2) (4) (5) (6) (8)}

2. Manejo

Al enfrentarse a una pareja que ha experimentado incluso un solo aborto existen algunas obligaciones inmediatas para el médico como lo son: proveer información de la frecuencia general de abortos (10 a 15% de todos los embarazos clínicamente reconocidos y una proporción aún más alta de los no reconocidos) y su probable etiología (principalmente genética en particular citogenética); proveer riesgos de recurrencia individuales haciendo énfasis en la relación positiva entre el aborto recurrente y la edad materna avanzada e historia de pérdidas gestacionales previas; y determinar la necesidad de una evaluación formal. De acuerdo con la corriente europea, una evaluación más exhaustiva es necesaria después de 3 o más pérdidas gestacionales. Por otra parte, la escuela americana propone iniciar la evaluación clínica luego de 2 abortos y dejar el umbral de 3 o más pérdidas para estudios epidemiológicos. Así mismo, cualquier pareja que experimente el nacimiento de un recién nacido vivo con alguna anomalía macroscópica o un óbito debe someterse a estudios citogenéticos a menos que el estudio cromosómico del producto fuera normal. ^{(2) (8) (9)}

3. Conclusiones

El aborto recurrente representa una dura experiencia para la paciente y todo un reto diagnóstico y terapéutico para el médico tratante. Debido a que no se cuenta con una definición consensuada y precisa de este padecimiento, la evaluación más profunda de estas parejas se puede iniciar ya sea después de 2 o 3 abortos consecutivos y debe incluir la búsqueda de factores genéticos, anatómicos, trombofilias, endocrinológicos, inmunológicos, infecciosos o de estilo de vida que puedan estar contribuyendo a experimentar dichas pérdidas. El apoyo psicológico en estas parejas es esencial por lo que es importante ser claro y explícito con la información brindada, en particular resaltando la alta



tasa de abortos en la especie humana cuya principal causa suele ser genética, brindando riesgos de recurrencia individuales de acuerdo a edad materna y número de abortos previos y ofreciendo estudios formales a aquellas que lo requieran.

4. Bibliografía

1. Toth, B, et al. (2015) Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG). *Geburtsh Frauenheilk*; 75: 1117–1129.
2. Van Niekerk, E.C., Siebert, I. and Kruger, T.F. (2013) An evidence-based approach to recurrent pregnancy loss. *S Afr J OG*; 19(3):61-65.
3. Decherney, A., et al. (2014) Diagnóstico y tratamiento Ginecoobstétricos. Lange Medical Book/McGraw-Hill. 11 edición.
4. Speroff, L. and Fritz, M.A. (2012) Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad. WoltersKluwer/Lippincott Williams &Wilkins. 8 edición.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2011) The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline No.17.
6. Nunes O., et al. (2015) Reproductive outcome in pregnant women with recurrent pregnancy loss. *Rev Bras Ginecol Obstet*; 37(12):578-84.
7. Su Lee, G., et al. (2016) Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. *Obstet Gynecol Sci*; 59(5):379-387.
8. American Society for Reproductive Medicine. (2012) Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*; 98: 1103-11.
9. Gabbe, S. , et al. (2017) *Obstetrics. Normal and Problem Pregnancies*. Elsevier. 7 edition.
10. American College of Obstetricians and Gynecologist. (2015) Early Pregnancy Loss. Practice Bulletin No. 150.
11. Hardy, K. and Hardy, P.J. (2015) 1st trimester miscarriage: four decades of study. *Transl Pediatr*; 4(2):189-200.
12. Kaur, R. and Gupta, K. (2016) Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J App Basic Med Res*; 6:79-83.
13. Kling, C., et al. (2016) Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. *Arch Gynecol Obstet*; 293:1113–1123.
14. Tamhankar, V., et al. (2015) A Comparison of Pattern of Pregnancy Loss in Women with Infertility Undergoing IVF and Women with Unexplained Recurrent Miscarriages Who Conceive Spontaneously. *Obstetrics and Gynecology International*; Volume 2015.
15. Jia, C.W. (2015) Aneuploidy in Early Miscarriage and its Related Factors. *Chin Med J*; 128:2772-6.



16. Medrano, F.A., Enríquez, M.M. and Reyes, E. (2016) Prevalencia de las alteraciones anatómicas uterinas en mujeres mexicanas con pérdida gestacional recurrente. *Gac Med Mex*; 152:163-6.
17. Coomarasamy, A., et al. (2016) PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technology Assessment*; Vol. 20, No. 41.
18. Coomarasamy, A., et al. (2015) A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*; 373:2141-8.
19. Zarnani, A. (2015) Recurrent Pregnancy Loss through the Lens of Immunology. *J Reprod Infertil*; Vol. 16, No. 2.