Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex. 2016 ago;84(8):523-534.

Pérdida recurrente del embarazo: revisión bibliográfica

Mateo-Sánez HA,[1] Mateo-Sánez E,[2] Hernández-Arroyo L,[3] Rivera-Ramírez P,[3] Mateo-Madrigal M,[4] Mateo-Madrigal V,[5] Mateo-Madrigal D[6]

Resumen

ANTECEDENTES: la pérdida recurrente del embarazo representa un reto para la medicina reproductiva, pues en la mayoría de los casos no es posible determinar su causa y hasta la fecha no existe un consenso de cómo establecer el diagnóstico y el tratamiento. De acuerdo con el enfoque de diferentes autores y consensos: la *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) la define como dos o más pérdidas de embarazos clínicamente comprobados, mientras que la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) señala tres o más pérdidas, no necesariamente intrauterinas.

OBJETIVO: informar acerca de la pérdida recurrente del embarazo con el propósito de homologar criterios y sugerir cómo llegar al establecimiento del diagnóstico y tratamiento de pacientes con este problema.

MÉTODO: estudio retrospectivo con búsqueda en bases de datos de las palabras clave: aborto recurrente, infertilidad, aborto habitual, síndrome antifosfolipídico primario, anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina y anticuerpos anti B2 glucoproteína I.

PALABRAS CLAVE: pérdida recurrente del embarazo, infertilidad, síndrome antifosfolipídico primario, anticoagulante lúpico, anti-β2 glucoproteína I.

[1] Ginecoobstetra con especialidad en biología de la reproducción humana.
[2] Ginecoobstetra.
[3] Médico adscrito a la consulta externa.
[4] Residente de Pediatría.
[5] Médico adscrito a la consulta externa, Instituto a la Vanguardia en Fertilidad, Guadalajara, Jalisco.
[6] Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, campus Mexicali.
Hospital Santa Rosa de Lima, Ensenada, Baja California.

Recibido: diciembre 2015

Aceptado: marzo 2016

Correspondencia
Dr. Henry Aristóteles Mateo Sánez
hmfertil@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Mateo-Sánez HA, Mateo-Sánez E, Hernández-Arroyo L, Rivera-Ramírez P, Mateo-Madrigal M, Mateo-Madrigal V, Mateo-Madrigal D. Pérdida recurrente del embarazo: revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex. 2016 agosto;84(8):523-534.

Ginecol Obstet Mex. 2016 Aug;84(8):523-534.

Recurrent pregnancy loss: a literature review

Mateo-Sánez HA,[1] Mateo-Sánez E,[2] Hernández-Arroyo L,[3] Rivera-Ramírez P,[3] Mateo-Madrigal M,[4] Mateo-Madrigal V,[5] Mateo-Madrigal D[6]

Abstract

BACKGROUND: The definition of recurrent pregnancy loss varies according different authors and consensus: the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) defines RPL when two or more pregnancy losses occur, and the European Society of Human Reproduction

and Embryology (ESHRE) defines it as three or more pregnancy losses, not necessarily intrauterine. To this day, there is no uniform approach that serves as a guide in the diagnosis and treatment of this condition; this is why, in up to 50% of the cases of RPL, it will not be possible to identify the specific etiology.

OBJECTIVE: To report on the recurrent pregnancy loss, in order to harmonize concepts and suggest a diagnosis and treatment for this condition approach.

METOD: The search strategy included, but was not limited to keywords like: *recurrent abortion, infertility, habitual abortion, primary antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulant, anti-cardiolipin antibodies and anti B2 glycoprotein I.*

KEY WORDS: Recurrent pregnancy loss; Infertility; Antiphospholipid syndrome; Lupic anticoagulant; anti-β2 glycoprotein 1

[1] Ginecoobstetra con especialidad en biología de la reproducción humana.
[2] Ginecoobstetra
[3] Médico adscrito a la consulta externa.
[4] Residente de Pediatría.
[5] Médico adscrito a la consulta externa, Instituto a la Vanguardia en Fertilidad, Guadalajara, Jalisco.
[6] Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, campus Mexicali. Hospital Santa Rosa de Lima, Ensenada, Baja California.

Correspondence
Dr. Henry Aristóteles Mateo Sánez
hmfertil@hotmail.com

ANTECEDENTES

La pérdida recurrente del embarazo es un reto para la medicina reproductiva debido a que en la mayoría de los casos no es posible determinar la causa y hasta la fecha no existe un consenso para llegar al establecimiento del diagnóstico y tratamiento. Se carece de consenso en la definición de pérdida recurrente, pues algunos autores la definen como la pérdida de tres embarazos consecutivos, no necesariamente intrauterinos.[1]

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, por sus siglas en inglés) la define como dos o más pérdidas del embarazo clínicamente comprobado[2] y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) establece que implica pérdidas gestacional repetidas, independientemente de su ubicación anatómica, sin emitir recomendaciones respecto de su número o factor necesario para considerarla recurrente. Este último consenso describe claramente el tipo de pérdida gestacional, edad gestacional, número de pérdidas gestacionales previas y características ultrasonográficas.[3] La incidencia varía de 0.4 a 1% del total de embarazos.[2,3]

La pérdida recurrente del embarazo se clasifica en primaria (mujeres que nunca han logrado un embarazo viable a término) o secundaria (mujeres con antecedente de un nacimiento vivo anterior). En general, el pronóstico de lograr un embarazo exitoso es mejor en las mujeres con pérdida recurrente del embarazo secundaria.[3]

El objetivo de esta revisión es informar acerca de la pérdida recurrente del embarazo, según el enfoque de diferentes autores y consensos.

MÉTODO

Estudio retrospectivo con base en la búsqueda en bases de datos de las palabras clave: aborto recurrente, infertilidad, aborto habitual, síndrome antifosfolipídico primario, anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina y anticuerpos anti B2 glucoproteína I.

FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA

Pérdida gestacional previa. Entre los factores de riesgo de pérdida recurrente del embarazo está, en primer lugar, el antecedente en el embarazo

previo. El número de pérdidas previas se relaciona estrechamente con la probabilidad de que ocurra una nueva pérdida gestacional.[3]

Edad materna avanzada. La edad materna avanzada se asocia con mayor tasa de pérdida gestacional, quizás porque refleja la mala calidad de los oocitos. En mujeres menores de 35 años de edad, el riesgo de pérdida gestacional es de 9 a 12%, mientras que en mayores de 40 años alcanza incluso 50% (Cuadro 1).[2]

Multiparidad. Este factor también se relaciona de forma proporcional con la posibilidad de pérdida gestacional, en parte por la correlación entre la edad materna y la paridad por "compensación reproductiva" (es decir, un patrón de comportamiento en el que las parejas intentan repetidamente un embarazo después de varias pérdidas gestacionales).[2]

Finalización del embarazo previo. La forma en que finalizó el embarazo previo influye en la pérdida gestacional del siguiente. Los estudios indican que las mujeres con embarazo a término tienen menor probabilidad de pérdida gestacional subsiguiente y el riesgo de perder el embarazo actual aumenta con el número progresivo de pérdidas gestacionales.[1,2]

Edad gestacional al momento de la pérdida del embarazo. En términos generales las pérdidas ocurren a edades gestacionales similares en los embarazos consecutivos.

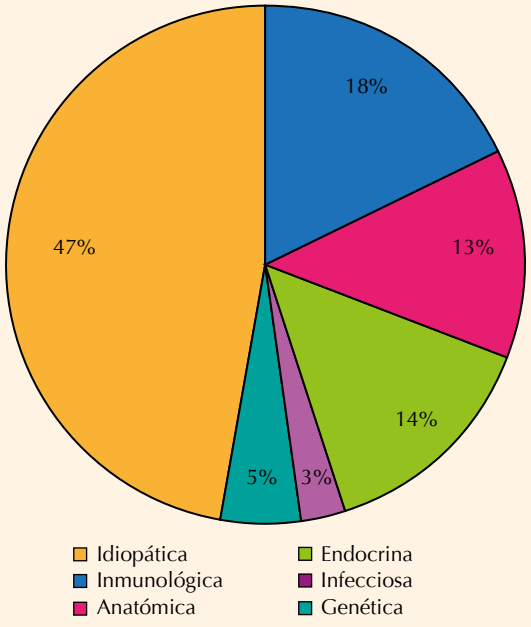
Cuadro 1. Pérdida gestacional por edad

Edad materna	Pérdida gestacional (%)
20 – 30	13
35	20
40	40
45	80

Up To Date: Definition and etiology of recurrent pregnancy loss, 2015.

La causa de las pérdidas puede asociarse con: anomalías genéticas, anatómicas, inmunológicas, endocrinas, infecciosas, trombofílicas, psicológicas o factores ambientales. La Figura 1 muestra las causas más frecuentes de pérdida recurrente del embarazo.

a. *Anomalías genéticas*: son responsables de 5% de los casos de pérdida recurrente del embarazo. Los estudios más recientes indican que la edad avanzada en la pareja incrementa la frecuencia de re-arreglos cromosómicos equilibrados, desequilibrados, aneuploidías y mosaicismos. Se han identificado translocaciones equilibradas en 3 a 5% de las parejas con pérdida recurrente del embarazo, lo que origina gametos genéticamente desequilibrados y pérdidas gestacionales.[4]



Up to date: Definition and etiology of recurrent pregnancy loss, 2015.

Figura 1. Principales causas de pérdida recurrente del embarazo.

b. *Factores inmunológicos:* son causa de 18 a 20% de las pérdidas recurrentes del embarazo.[2] La alteración más común en este rubro es el síndrome antifosfolipídico. La frecuencia de positividad de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con pérdida recurrente del embarazo es de 8 a 42%.[3] El estudio de tamizaje más aceptado en la actualidad se basa en la determinación de las concentraciones del anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina (aCL) y anti-B2-glucoproteína I, aunque existen otros tipos de estudios. Estos anticuerpos causan daño directo al trofoblasto, que resulta en apoptosis del sincitiotrofoblasto e inicia el proceso de vías inflamatorias en su superficie. Los anticuerpos implicados, especialmente los isotipos IgG e IgM, promueven la activación de las células endoteliales, monocitos y plaquetas, y con ello se producen elevadas concentraciones de tromboxano A2. En pacientes con tres o más abortos espontáneos se recomienda la búsqueda intencionada de anticuerpos antifosfolípido, antes de la décima semana de gestación, cuando se han descartado otras causas (Cuadro 2).

c. *Factores anatómicos:* pueden ser congénitos o adquiridos y provocan 12.5% de todos los casos de pérdida recurrente del embarazo.[3] Entre las causas congénitas, el útero septado ocupa el primer lugar (44.3%), seguido del útero bicorne (36%) y el útero arcuato (25.7%). Los factores adquiridos más frecuentes incluyen: miomas, pólipos, insuficiencia ístmico-cervical y síndrome de Asherman. Este último provocado por algún traumatismo en el endometrio, que ocasiona adherencias, trastornos menstruales, infertilidad y, por supuesto, pérdida recurrente del embarazo. Las adherencias intrauterinas afectan la placentación, pues generan vascularización deficiente y pérdidas gestacionales tempranas.[1] Con esta alteración, la posibilidad de tener un hijo vivo es de 28%, incidencia de aborto de 80% y parto pre-término de 12 a 33%. Hasta la fecha no se ha demostrado que la cirugía correctiva de los factores

Cuadro 2. Criterios diagnósticos para síndrome antifosfolipídico (Consenso Internacional de 2006)

Diagnóstico de síndrome antifosfolípido
Criterios clínicos
Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños.
Uno o más abortos inexplicados, con feto morfológicamente sano de más de 10 semanas de gestación.
Uno o más partos pretérmino igual o menor de 34 semanas de gestación, provocados por preeclampsia o insuficiencia placentaria severa.
Tres o más abortos recurrentes antes de las 10 semanas de gestación, en los que se han excluido causas anatómicas, hormonales y genéticas de ambos padres.
Criterios de laboratorio
Anticuerpos anticardiolipina tipo IgG o IgM en títulos moderados o altos (≥ 40 GPL o MPL o por encima del percentil 99), en dos o más ocasiones con intervalo mínimo de 12 semanas entre la obtención de las muestras
Anticoagulante lúpico positivo en dos o más ocasiones, con intervalo mínimo de 12 semanas entre la obtención de las muestras
Anti β2 glucoproteína-1 IgG y IgM en títulos ≥ percentil 99 en dos o más ocasiones, con intervalo mínimo de 12 semanas entre la obtención de las muestras

Up To Date: Definition and etiology of recurrent pregnancy loss, 2015. sdg, semanas de gestación; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; GPL, fosfolípidos IgG; MPL, fosfolípidos IgM.

anatómicos reduzca el riesgo de pérdida gestacional. Los miomas mayores de 5 cm son responsables de 1-2% de la infertilidad en general.[3] Tradicionalmente se relacionan con pérdidas gestacionales en el segundo trimestre; sin embargo, los que deforman el endometrio pueden interferir con la implantación o distender rápidamente el útero durante las etapas iniciales del embarazo y dificultar la contractilidad uterina, lo que resulta en pérdida recurrente del embarazo en etapas tempranas.[1] La insuficiencia cervical puede originarse por alteraciones congénitas, traumatismo por dilatación, legrado excesivo o biopsia cónica, incluso por influencias hormonales. Casi siempre se manifiesta a mediados del segundo trimestre del embarazo, o al principio del tercero, con dilatación cervical rápida e indolora.[3]

d. *Endocrinopatías*: entre 8 y 15% de los casos de pérdida recurrente del embarazo se relacionan con endocrinopatías, principalmente: disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, diabetes mellitus, síndrome de ovario poliquístico y defecto de cuerpo lúteo.[3] El hipotiroidismo se asocia con alteraciones menstruales, anovulación y esterilidad. Interfiere con la secreción normal de gonadotropinas y afecta la conversión de estrógenos precursores a estrógenos, que al mismo tiempo altera la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH).[5] Hace poco se reportó el riesgo de aborto recurrente en mujeres con anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa); sin embargo, aún no se demuestra la elevada prevalencia en mujeres con aborto de repetición, comparado con mujeres fértiles cuyas tasas de nacidos vivos son similares.

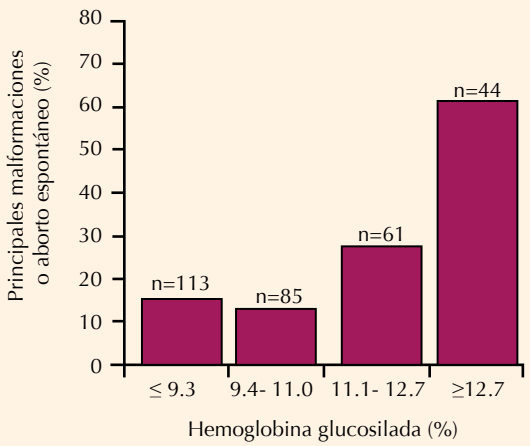
Cada vez son más los expertos que sugieren establecer, como límite superior normal, la concentración de TSH de 2.5 mUI/L (previamente se consideraban normales los valores de 4 a 5 mUI/L).[5]

La hiperprolactinemia interfiere con la secreción pulsátil hipotalámica normal de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la estimulación de la secreción hipofisaria de gonadotrofinas ejercida por esta hormona, por lo que se ha relacionado con pérdida recurrente del embarazo. La hiperprolactinemia afecta el desarrollo folicular normal, la maduración de los oocitos y acorta la fase lútea del ciclo ovárico.[3]

El síndrome de ovario poliquístico suele relacionarse con infertilidad. De las mujeres con ovario poliquístico que logran embarazarse, 44% sufrirá un aborto en el primer trimestre. Este síndrome aparece con resistencia a la insulina (produce hiperinsulinemia), misma que se ha vinculado con mayor posibilidad de abortos recurrentes; también aparece con hipersecreción de LH, lo que origina efectos adversos en el desarrollo del ovocito y del endometrio.[3] Se ha reportado que la elevación del factor inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) aumenta el riesgo de aborto en etapas tempranas del embarazo. El PAI provoca los abortos mediante la inducción trombótica e insuficiencia placentaria.[6]

La diabetes mellitus mal controlada eleva el riesgo de abortos o malformaciones fetales, y aumenta la probabilidad de muerte fetal intrauterina, sobre todo en pacientes con hemoglobina glucosilada elevada en el primer trimestre. La probabilidad de aborto en una paciente con diabetes controlada es de 15% y aumenta a 45% en quienes tienen inadecuado control metabólico (Figura 2).[3]

Los defectos de la fase lútea ocurren por anomalías del cuerpo lúteo, que provocan una secreción insuficiente de progesterona y que la transformación endometrial sea inadecuada antes de la implantación.[3] Desde hace tiempo este factor es parte de las causas de aborto recurrente, aunque es difícil homologar criterios diagnósticos y marcadores séricos para evaluar



Up to date: Definition and etiology of recurrent pregnancy loss, 2015.

Figura 2. Efecto del deficiente control glucémico en el feto.

de forma confiable el desarrollo endometrial. Hasta la fecha, el procedimiento diagnóstico más utilizado es la biopsia endometrial, pero no se recomienda practicarla de rutina.

e. *Trombofilias*. Son la predisposición a la trombosis o hipercoagulabilidad; pueden ser congénitas o adquiridas. Se relacionan con eventos obstétricos adversos y pérdidas recurrentes del embarazo. Las trombofilias heredadas más frecuentes se deben a mutaciones del factor V de Leiden, protrombina, metiltetrahidrofolato reductasa, antitrombina III (AT-III), proteína C (PC) y proteína S (PS); en este rubro también se incluyen las disfibrinogenemias y la homocistinuria.[6] En el grupo de las trombofilias adquiridas están: síndrome antifosfolipídico, resistencia a la proteína C activada e hiperhomocisteinemia. La mutación del factor V de Leiden es un trastorno autosómico dominante con dominancia incompleta; es un polimorfismo de nucleótido simple en el exón 10 del gen del brazo corto del cromosoma 1, que sustituye la guanina por adenina y origina una proteína con glutamina en lugar de arginina en el punto de corte para la proteína C activada, lo que impide la inactivación del factor.

La antitrombina se sintetiza en el hígado y el endotelio. Su función consiste en inhibir a la trombina, los factores de coagulación X, IX, XI, XII y el factor asociado con tejidos de la proteína VIIa. Su deficiencia, además de las proteínas C y S, es multifactorial y se ha relacionado con pérdida recurrente del embarazo.

Aunque no se ha establecido una relación causal directa entre todos los casos de trombofilia y la pérdida recurrente del embarazo, puede originarse por trombosis en la circulación útero-placentaria, lo que provoca inflamación e insuficiencia. No se recomienda el tamizaje para este tipo de alteraciones en la población en general, pero puede indicarse en pacientes con cualquier antecedente de tromboembolismo venoso o con antecedentes positivos en familiares de primer grado.[6]

f. *Infecciones*. Aunque no hay evidencia de que las infecciones provoquen pérdida recurrente del embarazo, se han identificado como causales de abortos espontáneos. Este factor se atribuye a la producción de especies reactivas de oxígeno, metabolitos intermedios tóxicos, citocinas y agentes proinflamatorios. Cuando la infección se propaga a los tejidos fetales puede provocar pérdida o malformaciones fetales y si existe infección endometrial crónica puede afectarse el proceso de implantación. Entre los agentes infecciosos causales de aborto se encuentran: *Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes*; los

virus de la rubéola, herpes simple, citomegalovirus y virus Coxsackie se relacionan con pérdidas espontáneas, pero no recurrentes del embarazo.[7]

g. *Factor masculino*. La pérdida recurrente del embarazo también se vincula con la edad paterna avanzada (mayor de 40 años), exposición a tóxicos, varicocele, elevada producción de especies reactivas de oxígeno en el semen, incluso exposición excesiva al calor. El común denominador de estos factores es la fragmentación del ADN; sin embargo, no se recomienda realizar estudios citogenéticos de rutina.[8,9]

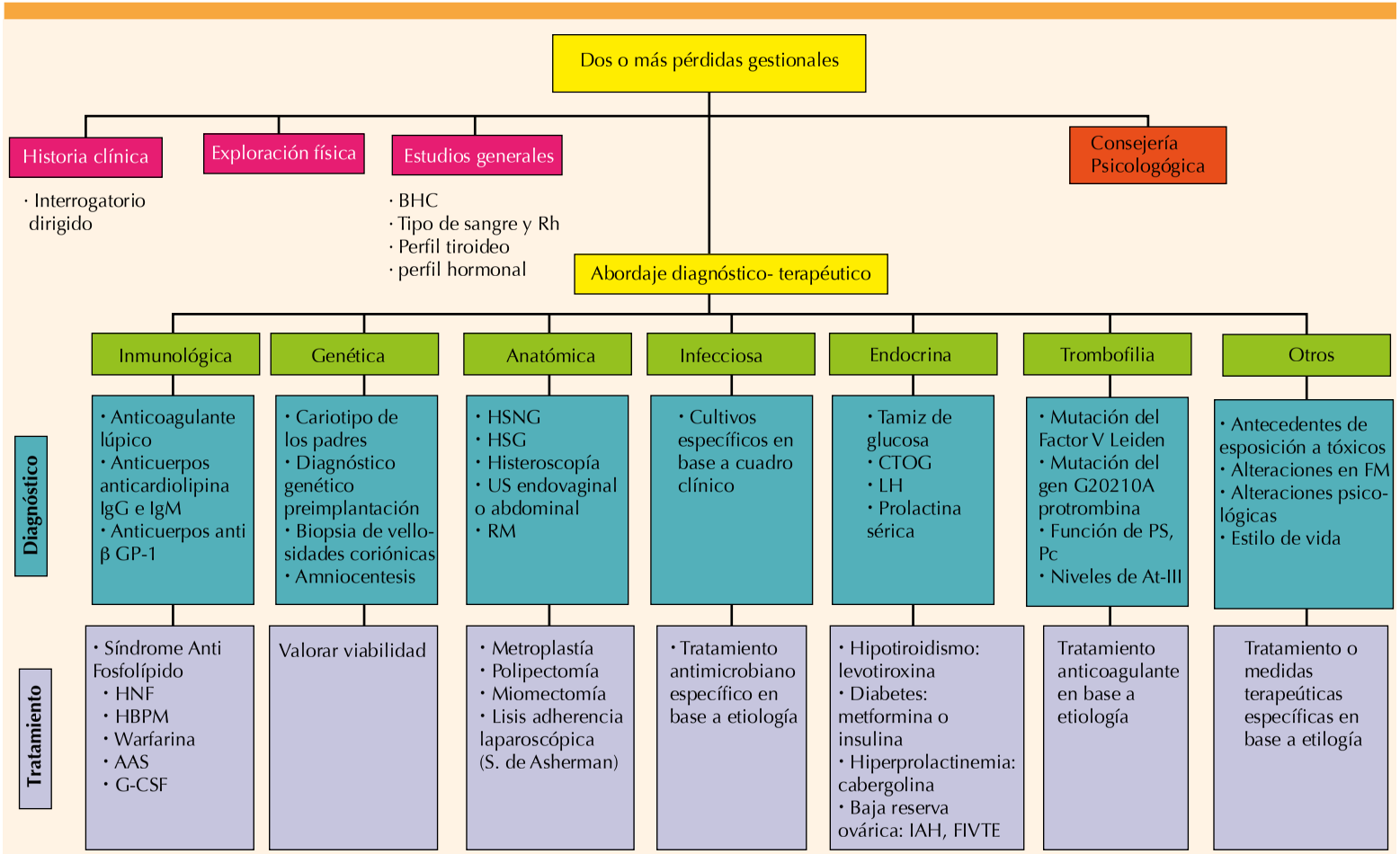
h. *Estilo de vida, exposiciones a sustancias tóxicas y riesgos ocupacionales*. Diversas investigaciones señalan que fumar disminuye la irrigación tisular en el útero y los ovarios. Las mujeres que fuman más de 10 cigarrillos al día tienen mayor dificultad para lograr un embarazo espontáneo, además de adelantarse el inicio de la menopausia, respecto de las no fumadoras. Es frecuente que las mujeres fumadoras consuman el doble de medicamentos prescritos para reproducción asistida; además, está demostrado que fumar genera estrés oxidativo, acortamiento de los telómeros y apoptosis, lo que afecta el desarrollo embrionario. El tabaco también impide la maduración adecuada y aumenta la pérdida de los óvulos, además de afectar la función trofoblástica, disminuir la capacidad de penetración del espermatozoide en el óvulo y aumentar la tasa de aborto; altera el movimiento ciliar tubárico, lo que perjudica el transporte de los óvulos y los embriones. También aumenta la incidencia de embarazos ectópicos y afecta la implantación. En el hombre reduce el número y la movilidad de los espermatozoides. Estos efectos también se observan en fumadores pasivos.

Los estudios recientes sugieren que la obesidad se asocia con riesgo elevado de pérdida recurrente del embarazo en mujeres que conciben espontáneamente. Otros hábitos, como el consumo excesivo de cafeína, cocaína o alcohol se asocian con mayor riesgo de aborto.[10]

i. *Alteraciones psicológicas*. Las parejas que sufren la pérdida del embarazo deben asimilar la inmensa carga emocional. Al tratarse de un duelo, son frecuentes las reacciones de enojo, depresión, ansiedad y culpa. Se ha observado que si el personal de salud que atiende a las parejas después de una pérdida gestacional no se sensibiliza con ellos, la probabilidad de concebir nuevamente disminuye considerablemente. Aunque la información al respecto es limitada, se recomienda ofrecer apoyo psicológico y orientación a las parejas con pérdida recurrente del embarazo.

Establecimiento del diagnóstico (Figura 3)

1. *Historia clínica*. Se estructura con el interrogatorio dirigido a los antecedentes heredofamiliares y patológicos de endocrinopatías, autoinmunidad, malformaciones congénitas, trombofilias, coagulopatías, antecedente de aborto, etc. En caso de abortos previos debe preguntarse porqué y cómo sucedieron, semanas de gestación al momento del o los abortos y las características del embarazo (neonato vivo, anembriónico, etc.). Togas y Haya proponen como puntos clave los antecedentes de la instrumentación uterina que causan sinequias intrauterinas, características de los ciclos menstruales, antecedente de malformaciones congénitas o anormalidades cariotípicas heredables; antecedentes de exposición a toxinas potencialmente dañinas o mortales para el embrión, de algún episodio de trombosis venosa o arterial y la información disponible



BHC: biometría hemática completa; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; β GP-1: glucoproteína 1 beta; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AAS: ácido acetil salicílico; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; HSNG: histerosonografía; HSG: histerosalpingografía; US: ultrasonido; RM: resonancia magnética; CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa; IAH: inseminación artificial homóloga; FIVTE: fecundación in vitro y transferencia de embriones; PS: proteína S; PC: proteína C; AT-III: antitrombina III; FM: factor masculino.

Figura 3. Algoritmo para el abordaje de la pérdida recurrente del embarazo.

de estudios de laboratorio, patológicos o de imagen previos.[2]

2. *Examen físico*. Se recomienda la exploración física en busca de hirsutismo, galactorrea o hiperprolactinemia, síndrome de ovario poliquístico y anormalidades en los órganos pélvicos: malformaciones uterinas, laceraciones cervicales, y otras.

3. *Estudios iniciales*. Se recomiendan los siguientes exámenes de imagen y laboratorio.[1-3]

   - *Evaluación uterina*. Histerosonografía, histerosalpingografía, histeroscopia, ultrasonido endovaginal o abdominal; de ser necesario resonancia magnética. Puede intentarse el estudio que mejor convenga, aunque la histeroscopia sigue siendo el patrón de referencia para la detección de anormalidades intrauterinas (Cuadro 3).
   - *Evaluación genética*. Cada vez es más frecuente la identificación de alteraciones cromosómicas en pacientes con pérdida recurrente del embarazo. En parejas con antecedente de tres o más pérdidas se recomienda solicitar cariotipo; en caso de alteraciones numéricas o cariotipos desequilibrados está indicado el diagnóstico prenatal, que puede establecerse mediante el diagnóstico genético preimplantación y en etapas más avanzadas con la obtención de biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis o cordocentesis.[5]
   - *Evaluación endocrinológica*. Se sugiere la búsqueda intencionada de alteraciones metabólicas maternas, ovulatorias y de la fase lútea.
   - *Evaluación inmunológica*. Los autoanticuerpos que suelen asociarse con pérdidas gestacionales son: anticuerpos antifosfolipídicos, anticoagulante lúpico, anticuerpos antiesperma, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso y, recientemente, anticuerpos antiovario.
   - *Otros estudios*. Entre las opciones menos comunes, debido a sus desventajas, están la biopsia del cuerpo polar (PBB), biopsia del blastómero, reacción en cadena de polimerasa (PCR), hibridación genómica comparada (CGH) e hibridación fluorescente *in situ* (FISH).

Cuadro 3. Abordaje diagnóstico de la pérdida recurrente del embarazo

Exámenes diagnósticos	
Enfermedad concomitante	**Estudios sugeridos**
Alteraciones uterinas y Anomalías müllerianas	Histerosalpingografía Histerosonografía con solución salina Ultrasonido o resonancia magnética Histeroscopia diagnóstica
Anomalías cromosómicas	Cariotipo, cordocentesis, amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas. Diagnóstico genético preimplantación
Endocrinopatías	TSH, FT4, Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, anticuerpos antitiroglobulina Glucemia en ayuno, hemoglobina A1C% Prolactina FSH en el tercer día del ciclo, estradiol
Síndrome antifosfolípido	Anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti β2 GP-1
Trombofilias	Mutación FV Leiden, mutación del gen de protrombina Pruebas de funcionamiento de la proteína S y C, cuantificación de antitrombina III
Infecciones	Cultivo específico según el cuadro clínico
Otras	Cribado para exposición a sustancias tóxicas, obesidad, enfermedad celíaca

US, ultrasonido; RMN, Resonancia magnética; TSH, Hormona Estimulante de Tiroides, FT4, Tiroxina libre; GP-1, glucoproteína 1; PS, Proteína S; PC, Proteína C; AT-III, Antitrombina III

TRATAMIENTO

Alteraciones anatómicas. Aunque la cirugía no ha demostrado el retorno de la fertilidad,

otros estudios señalan que la corrección de las alteraciones disminuye los casos de aborto e incrementa la tasa de neonatos vivos.

Alteraciones autoinmunitarias. En general, el tratamiento del síndrome antifosfolipídico incluye heparina (no fraccionada y de bajo peso molecular), warfarina y ácido acetilsalicílico. Las vitaminas B_6, B_{12} y el ácido fólico también son una buena opción en pacientes con hiperhomocisteinemia por deficiencia dietética o alteraciones genéticas.

Alteración inmunológica. La inmunoterapia ni los glucocorticoides se recomiendan porque no mejoran el resultado del embarazo; además, sus efectos secundarios son más dañinos que benéficos.[1,3] En pacientes con pérdida recurrente no identificada se sugiere la función del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CFS), con resultados prometedores (Cuadro 4).[8]

Alteraciones endocrinológicas. Para lograr un embarazo exitoso es necesario tratar la alteración endocrina específica de base antes del embarazo, pues con ello se incrementa considerablemente la tasa de éxito.[1,3]

Embarazo subrogado. Éste es posible cuando la paciente acepta que el embarazo se geste en otra mujer (madre destinada). Los padres destinados proveen el óvulo y el espermatozoide, respectivamente. Se utiliza la fertilización *in vitro* para crear el embrión y se transfiere al útero de la madre subrogada. Ésta no debe tener filiación genética alguna con el embrión. Esta técnica puede ser útil en mujeres con útero no funcional, que padecen alteraciones con elevada morbilidad o mortalidad materno-fetal o con incapacidad biológica para concebir o retener un embarazo.

En las mujeres con menos de tres pérdidas recurrentes la progesterona puede ser efectiva para disminuir las tasas de aborto involuntario.

DISCUSIÓN

Puesto que el diagnóstico y tratamiento de la pérdida recurrente del embarazo sigue siendo un reto para el médico, es urgente unificar criterios operacionales, diagnósticos y terapéuticos. Cuando una pareja experimenta una pérdida gestacional se enfrenta a una importante carga emocional que los médicos debemos comprender.

Existen diferentes consensos y recomendaciones con propuestas sistematizadas para establecer el diagnóstico, con base en la información de las estadísticas etiológicas, para proporcionar al clínico una guía de tratamiento individualizado.

Las guías de práctica clínica y actualizaciones están en proceso, en particular la nueva postura de la ESHRE. Artículos como éste pueden apoyar a fundamentar las bases del proceso de homologación de criterios y establecer una guía de diagnóstico y tratamiento.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Hasta la fecha no existe una definición unificada de la pérdida recurrente del embarazo. El término recurrente varía según diferentes autores y consensos; por lo general se define como dos o más pérdidas gestacionales consecutivas. En la mayoría de las pacientes no logra identificarse su origen. Es importante considerar la edad gestacional, pues es similar en diversos casos de pérdida recurrente del embarazo. Se han identificado como factores de riesgo: antecedente de pérdidas gestacionales previas y edad materna avanzada; sin embargo, también debe considerarse el desenlace o finalización del embarazo previo y la edad gestacional, pues ésta tiende a recurrir en casos subsecuentes de pérdidas gestacionales.

Las causas más frecuentes son: anomalías genéticas, uterinas, inmunológicas, infecciosas y endocrinas, además de estilo de vida, expo-

Cuadro 4. Tratamiento de la pérdida recurrente del embarazo

Opciones de tratamiento para la pérdida recurrente del embarazo		
Clasificación	**Alteraciones asociadas**	**Tratamiento**
Inmunológica	Síndrome antifosfolipídico	HNF, HBPM, warfarina, AAS, G-CSF
Genética	Re-arreglos cromosómicos equilibrados o desequilibrados, aneuploidías y mosaicismos	Valorar viabilidad con base en la edad gestacional y alteraciones diagnosticadas
Anomalías uterinas y müllerianas	Útero septado Pólipos Leiomiomas Síndrome de Asherman	Metroplastia histeroscópica Polipectomía Miomectomía Lisis adherencial
Infecciones	Cervicitis	Antibióticos de acuerdo con el resultado del cultivo
Endocrinopatías	Hipotiroidismo Síndrome de ovario poliquístico, diabetes mellitus Hiperprolactinemia Baja reserva ovárica Defectos de cuerpo lúteo	Levotiroxina Metformina, insulina Cabergolina Estimulación ovárica Progestágenos
Trombofílica	Mutación del factor V Leiden Mutación del gen de protrombina Deficiencia de PS, PC Deficiencia de ATIII	Anticoagulantes (pacientes con antecedentes de tromboembolismo) AAS en dosis terapéuticas
Otras	Enfermedad celíaca Obesidad Teratozoospermia Hiperhomocisteinemia Tabaquismo, alcoholismo, tóxicos	Dieta, suplementos nutricionales Ácido fólico, vitamina B_6, B_{12} FIVTE, IAD Dieta, anticoagulación profiláctica Limitar exposición

HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AAS: ácido acetil salicílico; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; PS: proteína S; PC: proteína C; AT-III: antitrombina III; IAD: inseminación artificial con donador; FIVTE: fecundación *in vitro* y transferencia de embriones.

sición a sustancias tóxicas, factor masculino y aspectos psicológicos.

Cada vez son más los autores que contemplan la edad avanzada de los padres como factor de riesgo de alteraciones cromosómicas, que explicarían gran parte de las pérdidas recurrentes del embarazo idiopáticas. El examen físico debe incluir la exploración física general, con especial atención a los signos de endocrinopatía (hirsutismo, galactorrea o hiperprolactinemia, síndrome de ovario poliquístico, etc.) y anormalidades en los órganos pélvicos (malformaciones uterinas, laceraciones cervicales, etc.).

Para la evaluación inicial de mujeres con pérdida recurrente del embarazo se sugieren los siguientes exámenes: histerosonografía o histerosalpingografía para detectar anormalidades uterinas o, en su defecto, histeroscopia, determinación de títulos de anticuerpos anticardiolipina (IgG e IgM), anticoagulante lúpico, anticuerpos contra peroxidasa tiroidea; cariotipo de los padres, del feto o el aborto cuando esos exámenes son normales.

REFERENCIAS

4. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement

from the ESHRE early pregnancy special interest group. Hum Reprod 2015;30:495.

5. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2013;99:63.
6. Togas T, Haya MA. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. Up to date; 2015 (actualizado: abril 2015). [en línea]. Dirección URL: <www.uptodate.com>.
7. Mateo-Sánez HA, Hernández-Arroyo L, Mateo-Madrigal DM. Hipotiroidismo e infertilidad femenina. Rev Mex Reprod 2012;5(1):3-6.
8. Schattman GL. Preimplantation genetic diagnosis. Up to date; 2015 Literature review current through. [en línea]. Dirección URL: <www.uptodate.com>. (revisado: 22 de noviembre de 2015).
9. Flores JD, Nájera J, Segura R, Colín S y Nunes J. Pacientes con trombofilias hereditarias y pérdida gestacional recurrente: Incidencia. Ginecol Obstet Méx 2014;82(6):383-388.
10. Larsen B, Hwang J. Mycoplasma, Ureaplasma, and adverse pregnancy outcomes: a fresh look. Infect Dis Obstet Gynecol 2010;2010. pii: 521921. doi: 10.1155/2010/521921.
11. Scarpellini F, Sbracia M. Use of Granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2009;24(11):2703-2708.
12. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic Evaluation of the Infertile Men: a committee opinion. Fertil Steril 2012;98:294–301. 2012 by American Society for Reproductive Medicine.
13. Savitz DA, Sonnenfeld NL, Olshan AF. Review of epidemiologic studies of paternal occupational exposure and spontaneous abortion. Am J Ind Med 1994;25:361.

App Store Play Store

AVISO IMPORTANTE

Tal como fue anunciado durante un año, hoy ***Ginecología y Obstetricia de México*** es una revista solo digital (www.ginecologiayobstetricia.org.mx) con todas las ventajas que los medios electrónicos ofrecen.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse por una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre, apellidos y especialidad.

Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses, y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.