

MUJER Y SALUD: PÉRDIDA RECURRENTE DE EMBARAZO

Por Lic Adriana Martínez

La pérdida recurrente

de embarazo es una condición en la que una mujer tiene 2 o más pérdidas de embarazos clínicos (abortos) antes de que los embarazos lleguen a las 20 semanas. Las pérdidas se clasifican por el

sucedan.

El embarazo es un estado proinflamatorio e hipercoagulable. El aborto espontáneo afecta aproximadamente al 15 % de los embarazos. El aborto espontáneo recurrente es una condición bastante rara con una incidencia estimada de 1 % a 3 %. Por otra parte, puede ser muy frustrante tanto para los médicos como para las pacientes, ya que, a pesar de los estudios intensivos, no existe una patología subyacente clara al menos el 50 % de las parejas, a pesar de años de investigación.

A la pérdida de un “embarazo clínico” se diagnostica por medio de ultrasonido en el momento de recibir atención médica. En la mayoría de los casos, un embarazo se puede ver con ultrasonido ya en la edad gestacional de 5 a 6 semanas (o 1 a 2 semanas

después de una ausencia de la menstruación). Una pérdida “bioquímica del embarazo” es una que ha sido detectada únicamente por las pruebas de orina o de la hormona en la sangre antes de desaparecer. Las pérdidas bioquímicas no se incluyen normalmente en la elaboración de un diagnóstico.

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 Sociedad Americana para la Medicina Reproductiva (ASRM, por sus siglas en inglés) la define como “dos o más pérdidas de embarazos clínicamente comprobados”, mientras que

la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE, por sus siglas en inglés) señala “tres o más pérdidas, no necesariamente intrauterinas”.

Alrededor del

tasa de

entre 10 % y 15 % de pérdidas gestacionales recurrentes de todos los

mundo, existe una



embarazos. Las pérdidas se clasifican por el momento en que son clínicamente reconocidas. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), este tipo de pérdidas se entiende como la presencia de 3 o más abortos consecutivos, antes de las 20 semanas de gestación.

Los factores de riesgo conocidos para la pérdida recurrente de embarazos (PRE) son la edad femenina, las pérdidas de embarazos anteriores, las anomalías cromosómicas estructurales de los padres, las anomalías uterinas, los trastornos endocrinos, el síndrome antifosfolípido (APS) y la trombofilia hereditaria (Jauniaux y col. 2006). Incluso después de investigaciones exhaustivas, se identifica una causa de PRE en menos del 50 % de las parejas (Alijotas-Reig y col. 2013). En consecuencia, la mayoría de los casos permanecen sin un factor de riesgo modificable (Jaslow y col. 2010). Se ha encontrado consistentemente que solo la edad femenina y el número de pérdidas de embarazos anteriores son factores pronósticos para la mayoría de las pacientes (ESHRE 2017). Las pruebas que se realizan actualmente suelen ser costosas, requieren mucho tiempo y tienen un

valor pronóstico incierto (Christiansen y col. 2005). Además, no hay consenso sobre cuántas pérdidas de embarazo deberían haber experimentado las parejas antes de que se justifique la evaluación, lo que lleva a una variedad de definiciones de PRE.

A continuación detallaremos las causas de la PRE

¿CUÁLES SON LAS CAUSAS DE LAS PÉRDIDAS RECURRENTE DE EMBARAZO?

La incidencia de las pérdidas gestacionales durante el primer trimestre del embarazo a escala mundial es bastante alta, ya que se calcula que entre el 50 % y el 80 % de las concepciones se pierden antes del segundo trimestre. En este sentido, el hecho recurrente en una pareja que nunca ha tenido hijos con anterioridad, implica un problema de salud que afecta no sólo físicamente, sino de manera grave a la salud mental de una pareja. Las principales causas de este padecimiento varían y no existe una razón determinante para que sucedan, sin embargo, hay factores de riesgo puntuales que inciden de manera específica:

Edad: Entre las PRE y la edad materna avanzada existe una relación suficientemente documentada que la asocia a una disminución tanto del número, como de la calidad de los oocitos restantes. Un gran estudio prospectivo de vinculación de registros reporta lo siguiente: el riesgo relacionado con la edad de aborto esporádico o espontáneo en embarazos confirmados, pasa a ser: a los 12-19 años (13 %); 20-24 años (11 %); 25-29 años (12 %); 30-34 años (15 %); 35-39 años (25 %); 40-44 años (51 %); y ≥ 45 años (93 %). La edad paterna avanzada también ha sido identificada como un factor de riesgo de aborto espontáneo, el riesgo de aborto espontáneo es mayor entre las parejas donde la mujer es ≥ 35 Años de edad y el hombre ≥ 40 años de edad.

Numero de perdidas: Como se mencionó antes, la historia reproductiva previa es un predictor independiente del futuro resultado del embarazo, el riesgo de un nuevo aborto es proporcional al número de abortos previos; después de una pérdida 20-25 %, después de dos pérdidas 26-31 %, después de tres pérdidas (32-47 %) y después de cuatro pérdidas 54 %, además el pronóstico empeora con el aumento de

la edad materna, un hecho relevante es que el presentar embarazos con nacidos vivos, no impide que una mujer desarrolle un aborto recurrente posteriormente.

Factores ambientales: La evidencia sobre el efecto de los factores de riesgo ambientales se basa principalmente en casos de abortos espontáneos (esporádicos), en lugar de aborto recurrente, en este último los resultados son contradictorios y sesgados por el poco control de los factores de confusión y la inexactitud de los datos sobre la exposición y la medición de la dosis toxina. El tabaquismo materno y el consumo de cafeína se han asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo de una manera dependiente de la dosis, sin embargo, la evidencia actual es insuficiente para confirmar esta asociación. El consumo excesivo de alcohol es tóxico para el embrión y el feto, incluso el consumo moderado, recientes estudios retrospectivos han informado que la obesidad aumenta el riesgo de abortos esporádicos y recurrentes.

FACTORES GENÉTICOS (2 - 5 %):

Anomalías genéticas embrionarias: La aneuploidía embrionaria es la causa

más común de pérdida esporádica (espontánea) precoz del embarazo (10 semanas), de hecho, hasta un 90 % de los embriones cromosómicamente anormales son abortados espontáneamente; esto supone en general que las pérdidas de embarazo espontáneo ocurridas durante el desarrollo embrionario representan un fenómeno fisiológico, en el cual se impide el proceso a la viabilidad de malformaciones estructurales graves, o aberraciones cromosómicas incompatibles con la vida, lo que a menudo se considera un mecanismo de selección natural, pero también pueden conducir a la presencia de mortinatos, o incluso a los nacimientos vivos con defectos congénitos importantes. Los errores cromosómicos numéricos más frecuentes son la trisomía, poliploidía y monosomía X, el riesgo de aneuploidía aumenta significativamente con la edad materna; esto es debido a que la mayoría de

las aneuploidias ocurren por errores en la primera división meiotica del oocito antes de la ovulación, y tan solo un 7 % por alteraciones en la meiosis del espermatozoide.

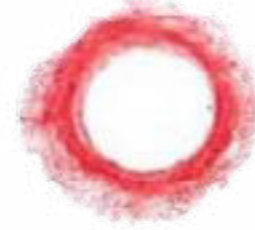
Anomalías genéticas en los padres:

Las anomalías entre parejas (progenitoras) más frecuentes son las translocaciones balanceadas, las cuales se encuentran entre el 2 % al 4 % de los casos de las PRE, comparado con el 0,7 % de la población general pueden ser recíprocas (60 %), involucrando el intercambio de material genético de un cromosoma a otro, o

Robertsoniana (40 %), donde los brazos largos de dos

cromosomas acrocéntricos comparten incorrectamente un centrosoma. Los padres portadores de estas translocaciones e inversiones tienen fenotipos normales, mas no así sus gametos y embriones quienes podrían

tener fenotipos anormales debido a su segregación meiótica que puede resultar en abortos.



La fragmentación del ADN espermático (FAE):

Los parámetros estándar del semen no parecen estar asociados con el riesgo de pérdida del embarazo, sin embargo, los estudios in vitro e in vivo han demostrado ahora, que una FAE elevada afecta negativamente a la fertilidad, y se ha propuesto como causa del aborto.

FACTORES ENDOCRINOS (15 - 20 %):

Diabetes mellitus. Varios estudios han relacionado la elevación de la hemoglobina glicosilada (HbA1C) (> 8 %) a principios del embarazo con un aumento de pérdida temprana del embarazo y malformaciones congénitas, sin embargo, la diabetes mellitus bien controlada no es un riesgo factor de riesgo para aborto recurrente.

Anticuerpos y enfermedades de la tiroides:

Hay muchos informes contradictorios, y aún faltan evidencias con respecto al papel de la enfermedad tiroidea en la PRE. Alguna reseña de

artículos concluyen que el aumento de los anticuerpos tiroideos séricos (tiroides Peroxidasa o tiroglobulina) parecen estar relacionados con abortos espontáneos, pero el mecanismo aún no está claro.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP):

Estudios recientes han demostrado que los resultados reproductivos no difieren entre las pacientes con diagnóstico de SOP y control; los dos grupos presentaron nacimientos vivos y abortos espontáneos con similares tasas, el riesgo aumentado de aborto espontáneo en mujeres con SOP se ha atribuido recientemente a la resistencia a la insulina con la consecuente hiperinsulinemia, hiperandrogenemia, hiperhomocisteinemia, niveles elevados del factor inhibidor del activador del plasminógeno, receptividad endometrial insuficiente y niveles elevados de hormona luteinizante.

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.

Deficiencia de la fase lútea (DFL):

La deficiencia de la fase lútea, o insuficiencia, descrita por primera vez en 1949, se ha propuesto como causa de aborto espontáneo temprano y PRE, pero su definición y el verdadero impacto en las tasas de embarazo siguen siendo muy controvertidos. Se han propuesto muchos mecanismos, como el crecimiento folicular inadecuado, la disovulación, la mala función del cuerpo lúteo y la receptividad anormal del endometrio. También se cree que las condiciones médicas que alteran el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y la secreción de gonadotropina causan DFL, como hipotiroidismo e hiperprolactinemia.

FACTORES INMUNOLÓGICOS (15 - 20 %).

TROMBOFÍLICOS

1. Hereditarias: Las trombofilias hereditarias están asociadas con pérdidas fetales en el segundo



trimestre, con evidencia menos convincente para el primer trimestre, las trombofilias generan condiciones que aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso, secundario a una alteración genética de una proteína funcional en la cascada de la coagulación. Las mutaciones del factor V de Leiden y del gen de la protrombina corresponden al 50 a 60 % de los casos de trombofilias hereditarias. El otro grupo corresponde a la deficiencia de proteína C y de proteína S, la deficiencia de antitrombina III (ATIII) y la mutación de metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El mecanismo propuesto en la relación con pérdidas gestacionales, ha sido trombosis de la vasculatura útero-placentaria representada en las arterias espiraladas y el espacio intervelloso debido a una respuesta hemostática aumentada que afecta la perfusión placentaria, lleva a

alteraciones en el crecimiento fetal y placentario y a abortos recurrentes.

2. Adquiridas: Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SFA) es la única enfermedad autoinmunitaria en la que la pérdida gestacional forma parte de los criterios diagnósticos. Los anticuerpos antifosfolípido tienen una variedad de efectos sobre el trofoblasto incluyendo inhibición de la diferenciación del citotrofoblasto veloso y de la invasión decidual por el citotrofoblasto extravelloso, inducción de apoptosis del sincitiotrofoblasto e iniciación de vías de inflamación maternas en la

más importante del aborto recurrente, el síndrome se refiere a la asociación entre los anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lupico, anticardiolipina y anticuerpos anti-B2 glicoproteína-I), para establecer el diagnóstico se requiere cumplir un criterio clínico y un criterio de laboratorio, esta es la única enfermedad autoinmunitaria en la que la pérdida gestacional forma parte de los criterios diagnósticos. Los anticuerpos antifosfolípido tienen una variedad de efectos sobre el trofoblasto incluyendo inhibición de la diferenciación del citotrofoblasto veloso y de la invasión decidual por el citotrofoblasto extravelloso, inducción de apoptosis del sincitiotrofoblasto e iniciación de vías de inflamación maternas en la

superficie del sincitiotrofoblasto.

ALTERACIONES ALOINMUNES:

Las alteraciones aloinmunes se han propuesto como una posible etiología de pérdida recurrente del embarazo gestacional recurrente (PRE), de hecho la tolerancia inmune materna del feto es esencial para la implantación normal y el embarazo, y se caracteriza por una inducción de las células T reguladoras y un perfil anti-inflamatorio Th-2. Por lo tanto, una interrupción de la actividad normal de la célula auxiliar T CD4 (Th) y la actividad de NK uterinas, y un desequilibrio en el endometrio de esta respuesta a favor de la Th-1, podrían conducir al fracaso de implantación y pérdida del embarazo, por lo cual, se han propuesto tratamientos inmunomoduladores para mujeres con PRE

FACTORES ANATOMICOS: (5 - 10 %).

Defectos anatómicos uterinos: Las anomalías uterinas se encuentran en hasta en un 19 % de las mujeres con PRE, y se pueden clasificar como adquiridas o congénitas.

1. **Adquiridas:** Las anomalías adquiridas

incluyen adherencias intrauterinas, miomas y pólipos endometriales: Las adhesiones intrauterinas, o sinequias, ocurren en sitios donde la capa basal endometrial ha sido destruida; con mayor frecuencia después de un legrado, una cirugía, infección uterina o un parto complicado. La frecuencia y severidad de las adherencias aumentan con el número de legrados. Los miomas se clasifican de acuerdo con su posición en el útero (submucosa, intramural o subserosal), y causan PRE a través de mecanismos mecánicos y moleculares.

2. **Congénitos:** Las anomalías congénitas son la consecuencia de un desarrollo anormal de los conductos müllerianos, e incluyen los úteros septados, bicorneos, unicornios, didélicos y arqueados, se informa que se encuentran hasta en el 10 % de las mujeres con PRE. Las anomalías congénitas se encuentran entre el 8,4 % -12,6 % de las mujeres con PRE, siete a ocho veces superior a la población general.

Incompetencia cervical: La debilidad cervical es una causa reconocida de pérdida de embarazos en el segundo trimestre, pero la verdadera incidencia es desconocida,

ya que el diagnóstico es esencialmente clínico. Los estudios existentes en el tema son retrospectivos y están sesgados por la selección de los pacientes, por lo tanto el papel de las anomalías uterinas en el aborto espontáneo son discutibles.

FACTORES INFECCIOSOS (0.5 - 5%).

ENDOMETRITIS CRÓNICA: La endometritis crónica (EC) se define como inflamación crónica del revestimiento endometrial, y algunos estudios han demostrado un aumento de la prevalencia en mujeres con PRE (10 % -27 %), se cree que la receptividad endometrial se ve afectada por la infiltración estromal de las células plasmáticas, así como las expresiones alteradas de los genes involucrados en la implantación; lo que conduce a la PRE, pero también la infertilidad y el fracaso de implantación recurrente después de la fecundación *in vitro* (FIV).

CAUSAS PSICOLOGICAS: Son varios los estudios que muestran el impacto del factor psicológico en la PRE, y se han reportado como posibles causas, pero estas asociaciones son muy difíciles de probar con la presencia de diversas variables y factores de confusión.

INEXPLICABLE (40 - 50 %).

En aproximadamente el 50 % de los casos no se logra definir la causa exacta de la pérdida recurrente del embarazo, 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:

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.

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.

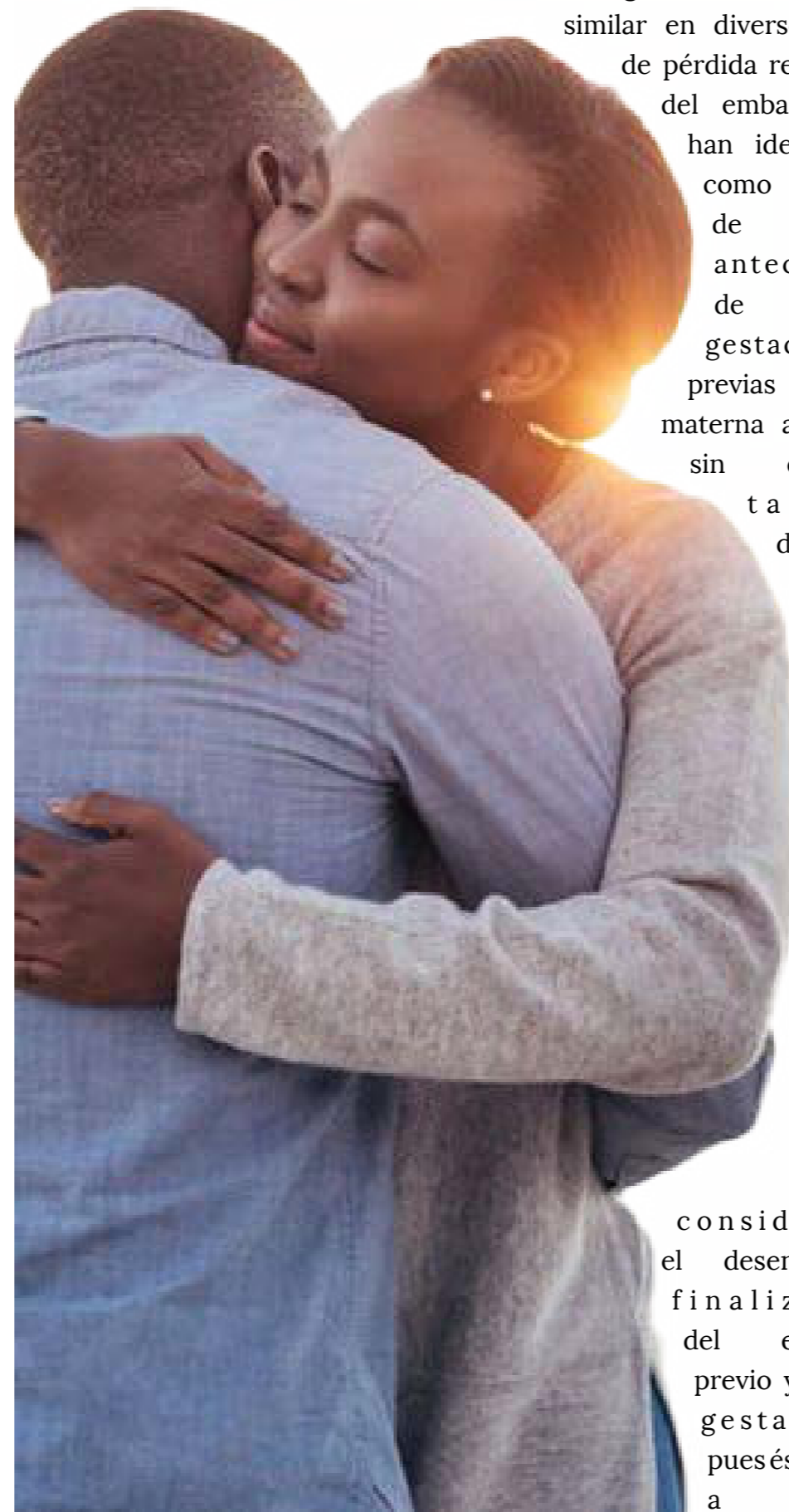
Tratamiento para las PRE

Afortunadamente, para aquellas parejas que han pasado por una pérdida recurrente de embarazo, hoy en día existen métodos para lograr concebir un hijo, como las de reproducción asistida, una herramienta segura y efectiva que les permitirá buscar una solución porque representa una de las mejores formas de beneficiarse de la ciencia, sin que ello se encuentre subordinado a un impedimento de salud. Así mismo, se debe considerar que durante una situación de infertilidad y PRE, es de suma importancia que las parejas cuenten con toda la información y explicaciones posibles sobre su problema; que encuentren en la actitud del médico una forma de apoyo total, que los oriente y anime en los aspectos emocionales y psicológicos por los que atraviesan; y sobre todo, que sepan que ante cualquier dificultad, siempre existirán los tratamientos adecuados y seguros que les permitan encontrar una solución.

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, exposición 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 anomalías 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

1. Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. *Obstet Gynecol Surv* 2013;68:445-466
2. Christiansen OB, et al. *Fertil Steril* 2005;83:821-839.
3. Dudley DJ, Branch W. Nuevos criterios ante la pérdida recurrente del embarazo. *Clin Obstet Gin* 1990; 3:511.
4. ESHRE guideline 'Recurrent Pregnancy Loss'. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group Version 2.0. November, 2017.
5. 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.
6. Glass, Robert H. Golbus, Mitchell S.: *Recurrent Abortion*. Chapter 29. pag: 445-452.
7. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. *Fertil Steril* 2010;93:1234-1243
8. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. *Hum Reprod* 2006;21:2216-2222
9. Pérez A, Luis Ernesto. *Infertilidad y Endocrinología Reproductiva*. Cuarta edición, Impreso: Brand Studio, Editor: Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C. Colombia, 2015 - pag. 421 - 438
10. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75:678-82.
11. Feng Y, Yang H. Metformin a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *J Matern Fetal Neonatal. Med.* 2016:1-8.