

# Aborto espontáneo y recurrente

**FLORENCIA PETRACCHI**

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

CENTRO DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIONES CLÍNICAS (CEMIC)

## Resumen

El aborto espontáneo es un evento muy frecuente en la reproducción humana. La causa más frecuente en abortos esporádicos y recurrentes son las anomalías de cromosomas de los embriones. Existen estudios genéticos disponibles para el embrión y para las parejas. El aborto recurrente puede generar compromiso psicológico grave en las parejas que lo padecen. Los estudios sistemáticos y basados en la evidencia, así como la contención del profesionales en salud son necesarias para un adecuado manejo de estas pacientes.

## Palabras clave

Aborto espontáneo; aborto recurrente; pérdidas fetales; anomalías cromosómicas; cariotipo.

## Introducción

### Definición

La pérdida temprana del embarazo se define como un *embarazo intrauterino no viable con un saco gestacional vacío o saco gestacional que contiene un embrión o feto sin actividad cardíaca fetal dentro de las primeras semanas de gestación.*<sup>(1)</sup> En el primer trimestre, los términos aborto espontáneo, pérdida embrionaria o la pérdida temprana del embarazo se utilizan indistintamente, y no hay consenso sobre la terminología en la literatura.

## Epidemiología

El aborto espontáneo es la complicación más frecuente del embarazo, ya que se estima que alrededor del 12 al 15 % de las gestaciones clínicamente reconocidas se pierden en forma espontánea, y un porcentaje aún mayor se interrumpe en la etapa preclínica.<sup>(1)</sup>

Aproximadamente el 80 % de todos los casos de pérdida de embarazo ocurren dentro del primer trimestre.<sup>(2)</sup>

Por otra parte, se trata de un evento frecuente en la práctica diaria, ya que está calculado que una pérdida de embarazo sucede en el 25-50 % de todas las mujeres a lo largo de su vida.<sup>(3)</sup>

Se denomina aborto recurrente a la pérdida de tres o más embarazos consecutivos, hecho que ocurre en el 1 % de las parejas<sup>(4)</sup> (RCOG, 2011). Esta frecuencia es mayor que la esperada si las pérdidas ocurrieran solo por azar (0,34 %), lo que sugiere que en algunas parejas podría existir una causa subyacente que las predispone a la pérdida recurrente del embarazo.<sup>(4)</sup>

En algunas publicaciones de aborto recurrente se considera suficiente para el diagnóstico la pérdida consecutiva de dos o más embarazos, ya que el riesgo de recurrencia luego de dos o tres pérdidas sería similar. Se estima que el 5 % de las parejas tiene dos abortos consecutivos, por lo tanto, el aborto recurrente afecta a un número significativo de parejas.<sup>(5)</sup>

Las parejas con aborto recurrente suelen ser sometidas a numerosos estudios. Sin embargo, está demostrado que la causa más frecuente es una anomalía en el número de cromosomas del embrión.<sup>(3, 6)</sup>

## Etiología y factores de riesgo

Aproximadamente el 50 % de todos los casos de pérdida temprana del embarazo se deben a anomalías cromosómicas fetales.<sup>(2)</sup> Los factores de riesgo más comunes, identificados entre las mujeres que han experimentado una pérdida precoz del embarazo, están la edad materna avanzada y un aborto espontáneo previo.<sup>(2)</sup>

## Diagnóstico

Los síntomas comunes de la pérdida temprana del embarazo, como sangrado vaginal y dolores abdominales de tipo menstrual, también son comunes en un embarazo normal, embarazo ectópico y/o embarazo molar.

El diagnóstico es por ecografía, ver **TABLA 1** y **2**.

---

## DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO DETENIDO

Cualquiera de las siguientes sirve para hacer diagnóstico:

- Longitud céfalo-nalga 7 mm y sin latidos
- Diámetro medio del saco de 25 mm o más y sin embrión
- Ausencia de embrión con latido dos semanas o más después de una exploración que mostró saco gestacional sin saco vitelino
- Ausencia de embrión con latido cardíaco once días o más después de un escaneo que mostró un saco gestacional con un saco vitelino

**TABLA 1. DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO DETENIDO**

Los criterios son de la Conferencia de Consenso de Múltiples Especialidades de la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido sobre el Principio del Primer Trimestre Diagnóstico de aborto espontáneo y exclusión de un embarazo intrauterino viable, octubre de 2012.<sup>(2)</sup>

---

## CRITERIOS DE SOSPECHA (NO DIAGNÓSTICO) DE EMBARAZO DETENIDO

CRL menos de 7 mm y no cinética cardíaca  
Diámetro medio del saco de 16 a 24 mm y sin embrión  
Ausencia de embrión con latido cardíaco 7 a 13 días después de una exploración que mostró un saco gestacional con un saco vitelino  
Amnios vacío (amnios visto junto al saco vitelino, sin embrión visible)  
Saco vitelino agrandado (más de 7 mm)  
Saco gestacional pequeño en relación al tamaño del embrión (menos diferencia de más de 5 mm entre el diámetro medio del saco y la corona-longitud de la grupa)

**TABLA 2. CRITERIOS DE SOSPECHA (PERO NO DIAGNÓSTICOS) DE EMBARAZO DETENIDO**

ADAPTADO DE ACOG EARLY PREGNANCY LOSS<sup>(2)</sup>

Las parejas con aborto recurrente suelen ser sometidas a numerosos estudios. Sin embargo, está demostrado que la causa más frecuente es una anomalía en el número de cromosomas del embrión.<sup>(3, 6)</sup>

Uno de los factores de riesgo más importantes para el aborto espontáneo es la edad materna. Está demostrado hace años la asociación entre edad materna y el riesgo aumentado de tener hijos con trisomías autosómicas (incluido el síndrome de Down). De la misma manera, el riesgo de pérdida de embarazo se incrementa con el avance de la edad materna<sup>(7)</sup> (ver FIGURA 1 y TABLA 3).

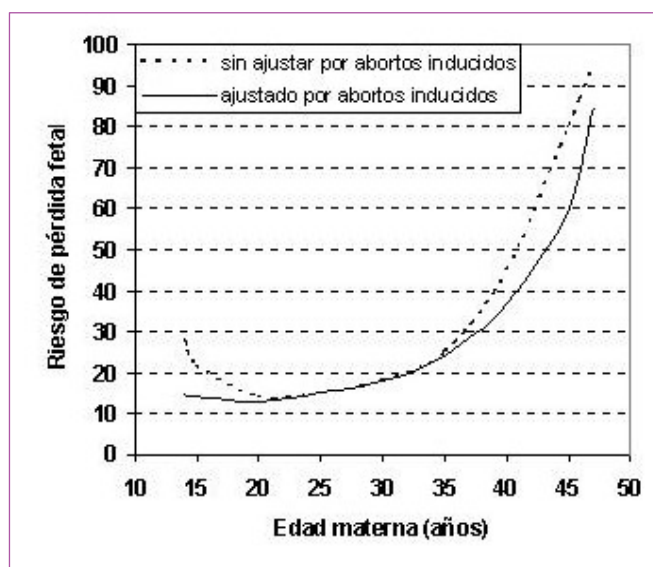


FIGURA 1. RIESGO DE PÉRDIDA FETAL DE ACUERDO CON LA EDAD MATERNA (NYBO ANDERSEN, 2000)<sup>(7)</sup>

| EDAD MATERNA (AÑOS) | RIESGO DE ABORTO ESPONTÁNEO |
|---------------------|-----------------------------|
| 20-24               | 9%                          |
| 25-29               | 11%                         |
| 30-34               | 15%                         |
| 35-39               | 25%                         |
| 40-45               | 51%                         |
| + de 45             | 75%                         |

TABLA 3. RIESGO DE ABORTO POR EDAD MATERNA (RAJ RAI, 2006)<sup>(3)</sup>

## Etiología

Dentro de las causas de aborto espontáneo y recurrente se encuentran: anomalías genéticas embriofetales, anomalías genéticas parentales, malformaciones uterinas, trombofilias, causas endocrinológicas, y agentes ambientales.

### Etiología genética

Dentro de las causas genéticas de aborto recurrente se encuentran: anomalías de cromosomas del embrión, anomalías cromosómicas estructurales en los padres y enfermedades monogénicas, siendo estas últimas mucho menos frecuentes.

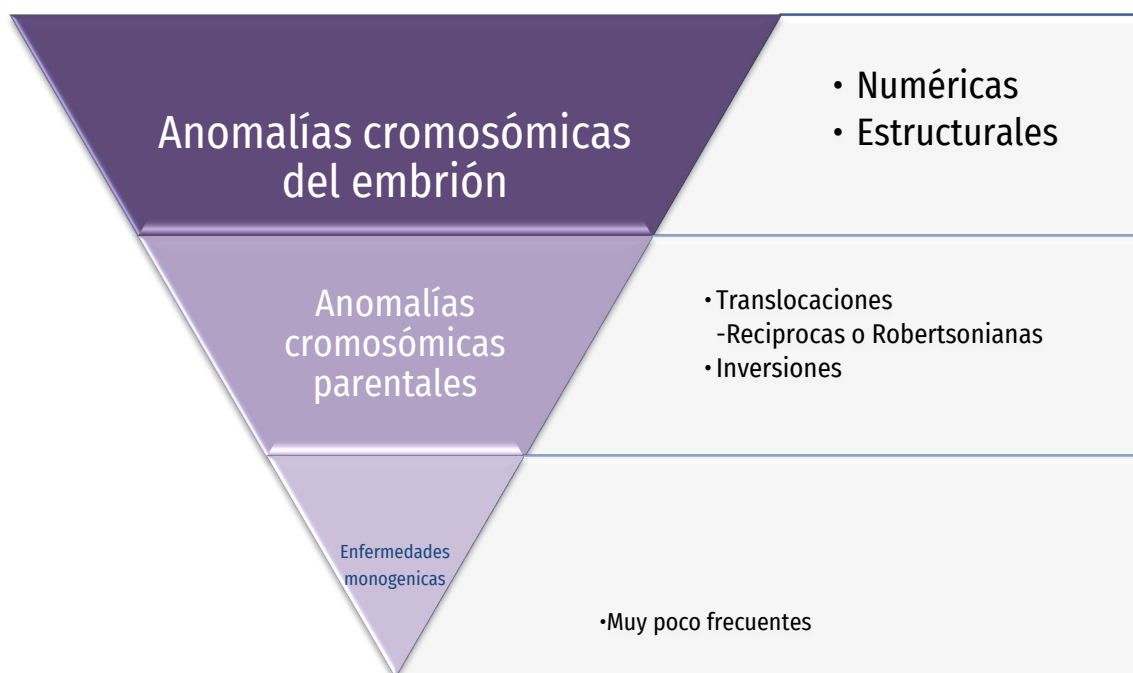


FIGURA 2. ETIOLOGÍA GENÉTICA DEL ABORTO ESPONTÁNEO

## Anomalías cromosómicas

Las anomalías de cromosomas se clasifican, de acuerdo con el tipo de defecto, en *numéricas* y *estructurales*; y de acuerdo con el cromosoma involucrado (autosomas o cromosomas sexuales). Todos los tipos de anomalías se han observado en abortos espontáneos.<sup>(8)</sup>

Los estudios genéticos en material de aborto revelan que entre el 45 y el 65 % de estos presenta alguna anomalía de cromosomas. Además, dentro del grupo de abortos con cariotipo normal, se ha observado en forma consistente un exceso de cariotipos 46, XX producto de contaminación por células maternas.<sup>(8)</sup>

En la **FIGURA 3** se describen las anomalías de cromosomas más frecuentes en material proveniente de abortos espontáneos. Las anomalías más habituales son las trisomías autosómicas, la monosomía del X y las poliploidias.

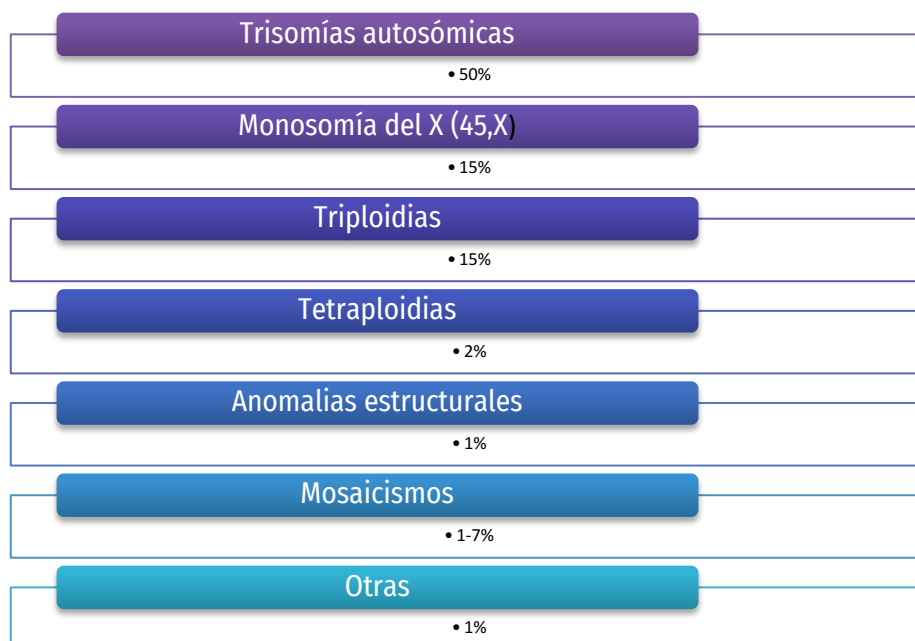


FIGURA 3. ANOMALÍAS DE CROMOSOMAS POR FRECUENCIA EN ABORTOS CLÍNICAMENTE RECONOCIDOS DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE

## Anomalías cromosómicas numéricas

Las trisomías autosómicas representan el 50 % de las anomalías de cromosomas en los abortos espontáneos. Se han descrito trisomías de todos los cromosomas. La trisomía más frecuentemente hallada involucra el cromosoma 16, que corresponde al 20 a 30 % de todas las trisomías en material de aborto. La mayoría de las trisomías muestran una marcada asociación con la edad materna.<sup>(1, 8)</sup>

En contraste con las trisomías, las monosomías autosómicas no superan, en general, el proceso de implantación y finalizan como pérdidas preclínicas.

Las poliploidías se observan en el 10 y el 15 % de las anomalías de cromosomas en los abortos del primer trimestre. Las más frecuentes son las triploidías (3n: 69 cromosomas). Las tetraploidías (4n: 96 cromosomas) representan alrededor del 2 a 3 % de las anomalías de cromosomas en pérdidas de embarazos.<sup>(1, 8)</sup>

El mecanismo de origen más común de las triploidías está dado por la fecundación de un oocito por dos espermatozoides, fenómeno conocido como polispermia. Estas triploidías con doble contribución paterna (diandria) producen un cuadro denominado mola hidatiforme parcial, en que se observa degeneración hidrópica de las vellosidades coriónicas y producción elevada de hCG. Un mecanismo menos frecuente de triploidía es la digínea, dado por la fertilización de un oocito diploide (46 cromosomas) por un espermatozoide.<sup>(1)</sup>

En general los embarazos triploides se abortan espontáneamente en el transcurso del primer trimestre, y excepcionalmente progresan hacia el segundo trimestre, y dan lugar a fetos con severo retardo de crecimiento y múltiples malformaciones incompatibles con la vida.<sup>(9)</sup>



Las molas completas tienen un cariotipo normal con 46 cromosomas, pero la totalidad del material genético es de origen paterno debido a la fecundación de un oocito sin núcleo. Usualmente el cariotipo es 46, XX producto de la duplicación de un zoide 23, X, y más raramente 46, XY debido a una dispermia. Las molas completas se caracterizan por presentar valores elevados de hCG, reacción quística de los ovarios y metrorragia. No existe desarrollo embrionario y las vellosidades coriónicas sufren una degeneración hidrópica que da un aspecto ecográfico característico.<sup>(10)</sup>

La monosomía del X resulta en un 80 % de los casos de la pérdida de un cromosoma paterno; por tanto, a diferencia de las trisomías, esta patología no se asocia con la edad materna. Se estima que más del 95 % de las concepciones con cariotipo 45, X terminan en abortos precoces. Los casos que progresan pueden presentar muertes fetales o recién nacidas con Síndrome de Turner.<sup>(11)</sup>

### **Anomalías cromosómicas estructurales**

Las anomalías estructurales de cromosomas, como las inversiones y las translocaciones, solo representan el 1 a 1,5 % de los abortos espontáneos. Pueden ser *de novo* (originadas durante la gametogénesis) o heredadas de un progenitor portador de la anomalía en forma balanceada. La determinación de si la anomalía es *de novo* o heredada tiene implicancias clínicas relevantes para el futuro reproductivo de la pareja. Las anomalías *de novo* constituyen eventos esporádicos, mientras que las formas heredadas son una causa reconocida de pérdidas embriofetales recurrentes.<sup>(1)</sup>

## **Anomalías cromosómicas submicroscópicas: microdeleciones y microduplicaciones**

El cariotipo convencional con bandeo G fue por mucho tiempo la regla de oro en diagnóstico citogenético. Sin embargo, su resolución es limitada.

El arrayCGH surge como una técnica de diagnóstico cromosómico que ha reemplazado al estudio citogenético convencional en países desarrollados. Utiliza sondas conocidas del genoma humano que permiten la identificación directa de ganancia o pérdida de material genético. De esta manera, permite detectar desequilibrios en el genoma y presenta hasta mil veces la resolución del cariotipo convencional. El array tiene el potencial de diagnosticar todo lo que diagnostica el cariotipo y además mejorar el diagnóstico de detección de pequeñas alteraciones cromosómicas (microduplicaciones o microdeleciones), que no se detectan por cariotipo convencional. Es la técnica de elección en recién nacidos con defectos congénitos, autismo y retraso madurativo, ya que detecta un 20 % más de anomalías que el cariotipo.<sup>(12)</sup> Recientemente, se ha propuesto el estudio arrayCGH como una herramienta adicional con el fin de encontrar una causa en casos de muerte fetal intrauterina y aborto espontáneo, con un rédito diagnóstico del 2 al 13 % más que el cariotipo según distintas publicaciones, en muestras del primer trimestre.<sup>(13)</sup>

### **Estudio del embrión**

Ha sido calculado que una pérdida de embarazo es tan frecuente que entre el 25 a 50 % de las parejas lo padecerá a lo largo de su vida. Por esa razón la presencia de un único aborto espontáneo no justifica realizar estudios del embrión ni de la pareja. Sin embargo, se justifica realizar estudios diagnósticos una vez que la pareja es clasificada como

abortadora recurrente, un diagnóstico posible a partir del segundo y más aún del tercer embarazo.<sup>(3)</sup>

La estrategia de obtener una muestra del embrión ha sido señalada, por diferentes autores, como una posibilidad con múltiples beneficios para los pacientes y los médicos tratantes<sup>(14)</sup> (ver FIGURA 4 y 5).

La identificación de las anomalías cromosómicas en abortos espontáneos, sean numéricas o estructurales, se realiza mediante el estudio de una muestra de tejido del embarazo, por medio de distintas técnicas. El método clásico consiste en un cultivo celular de tejido trofoblástico o embrionario, seguido del bandedo de los cromosomas en metafase. Esta metodología tiene la limitación de la necesidad de recolectar tejido viable para cultivo. Muchas veces este cultivo fracasa debido al tiempo prolongado desde que el embarazo se detuvo hasta el momento de recolección de la muestra. Existen técnicas moleculares que no necesitan células en división, como el arrayCGH (hibridización genómica comparativa), la QFPCR (PCR cuantitativa de fluorescencia) y el NGS (*Next generation sequencing*, secuenciación de nueva generación), y que pueden ser utilizadas para obtener información sobre anomalías de cromosomas en material de aborto en vez del cultivo citogenético. Los beneficios de las técnicas moleculares son que no necesitan cultivos, algunas pueden detectar si hay contaminación materna, son más automatizadas y presentan menos fracasos en los resultados. Además, aporta un rédito diagnóstico extra de aproximadamente entre el 2 y 13 % sobre las anomalías cromosómicas detectadas por el cariotipo convencional. Los inconvenientes son los costos y la posibilidad de encontrar variantes de significado incierto.<sup>(14)</sup>

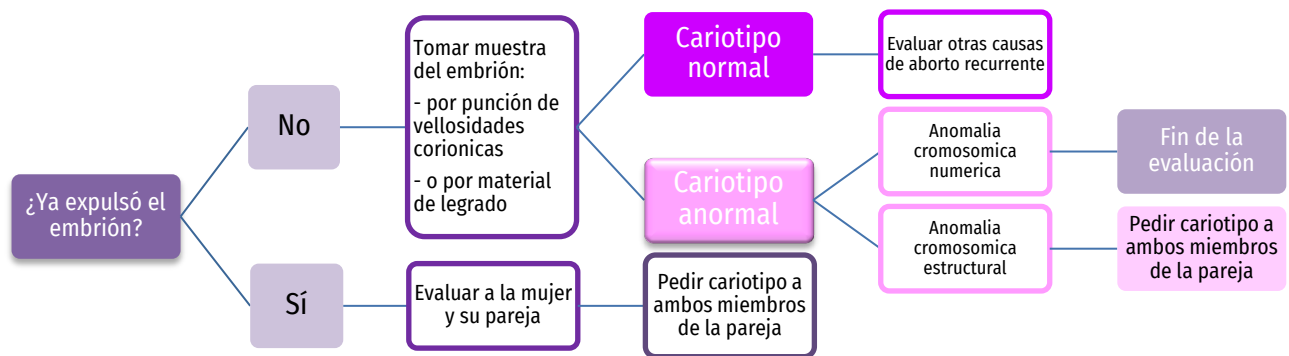


FIGURA 4 EVALUACIÓN DE UNA PAREJA CON ABORTO RECURRENTE

Los estudios citogenéticos en material de aborto de parejas con historia de aborto recurrente mostraron una frecuencia y distribución de anomalías de cromosomas similares a las de parejas de la población general estratificadas por edad. En pacientes con dos a cuatro abortos previos, se observó que el número de anomalías cromosómicas en el siguiente aborto fue del 57 %, tasa similar a la que presentan los abortos de mujeres que no están catalogadas como abortadoras recurrentes.<sup>(15)</sup>

Dada la gran frecuencia de aneuploidías espontáneas que ocurren en los procesos de reproducción humana, se debe tener en cuenta que la ocurrencia de tres o cuatro abortos no necesariamente indica la presencia de un factor común causante de todos ellos; por el contrario, al menos la mitad de las veces el aborto recurrente podría ser cromosómicamente anormal y representar un hecho al azar. Esto indica que, aun ante una causa reconocida de aborto recurrente, es muy probable que por lo menos la mitad de las pérdidas sean totalmente independientes de la causa de sospecha.<sup>(15)</sup>

La información que aporta el cariotipo del embarazo detenido es útil tanto para médicos como para pacientes. Después de una evaluación estándar basada en la evidencia de factores femeninos y masculinos, se logra identificar una etiología en solo 40 a 50 % de los casos. Hay que considerar que en pacientes con aborto recurrente y sin causa identificada, los tratamientos empíricos son ampliamente utilizados, incluso cuando la evidencia sobre el beneficio y la seguridad de esas intervenciones es insuficiente.<sup>(16)</sup>

Por otra parte, distintas publicaciones han reportado que los abortos espontáneos, ya sean esporádicos o recurrentes, pueden resultar en altos niveles de angustia o representar una experiencia traumática con gran implicancia psicológica. Típicamente, un aborto puede causar disforia y dolor, y por lo tanto, depresión. Además, dado el carácter repentino e inesperado de la situación, las pacientes también pueden experimentar niveles altos de ansiedad. Según la literatura, el aborto espontáneo representa una carga emocional significativa no sólo para las mujeres sino también para sus parejas. Y esta angustia puede ser manejada mejor si se proporciona la causa del aborto.<sup>(3)</sup> Las mujeres buscan respuestas: tal como manifestaron en una encuesta publicada, hubieran deseado tener información de la causa de su aborto y harían estudio del embrión en una futura pérdida de embarazo.<sup>(17)</sup>

La muestra del embrión puede obtenerse de un legrado o a través de una punción de vellosidades coriónicas. Cuando se trata de una expulsión espontánea es más probable que la muestra se contamine o no pueda ser recolectada en forma adecuada por la paciente. Hacer una punción del embarazo detenido presenta beneficios e inconvenientes: no se requiere ningún procedimiento adicional (legrado o aspiración) y, por lo tanto, la paciente puede ser manejada con la evacuación uterina mediante

resolución espontánea, manejo médico o quirúrgico de acuerdo a sus características obstétricas. Además, como la muestra está dirigida directamente al trofoblasto, hay menor riesgo de contaminación con células maternas que a través de los otros procedimientos. La principal desventaja de realizar una punción son las molestias que pueden experimentar las mujeres que se someten a este procedimiento invasivo.<sup>(14)</sup>

El médico a cargo también podría beneficiarse de conocer la causa de un aborto espontáneo, ya que el manejo recomendado después de un aborto por una aneuploidía es tranquilizar a las parejas, sin que sea necesario indicar otros tratamientos. Por ejemplo, la determinación de anticuerpos antifosfolípidos tiene una tasa aproximada de falsos positivos del 5% en la población obstétrica normal. Considerando que el tratamiento del síndrome antifosfolipídico es costoso y engorroso, algunas pacientes podrían ser relevadas de realizar estos estudios y su eventual tratamiento cuando la causa del aborto es una anomalía de cromosomas. Asimismo, la evaluación de la cavidad uterina se realiza en ocasiones mediante histerosalpingografía o histeroscopia, estudios que no están libres de complicaciones y que también podrían evitarse en estos casos.<sup>(14)</sup>

El hallazgo de un producto de la concepción euploide, por su parte, conduciría a realizar los estudios correspondientes a la pareja con una aproximación más precisa.

Por otra parte, si bien se trata de un evento poco frecuente, el hallazgo de un desbalance en el material cromosómico puede llevar al diagnóstico de una anomalía cromosómica estructural balanceada en uno de los progenitores. Este hallazgo puede permitir un mejor asesoramiento sobre la probabilidad de descendencia afectada y aborto espontáneo. También ofrece la oportunidad de abordar las opciones adecuadas para un futuro

diagnóstico prenatal, incluso las ventajas y desventajas del diagnóstico genético preimplantación.<sup>(14)</sup>

Asimismo, debido a la alta frecuencia de anomalías de cromosomas ha sido señalado que para evaluar la eficacia de cualquier tratamiento para aborto recurrente debe contarse con el cariotipo del material de aborto, tanto como que la medida del impacto de cualquier tratamiento instaurado se verá afectada si no se corrige por el factor del cariotipo.

En un trabajo reciente de POPESCU y cols., se detectó la causa del aborto recurrente en el 90 % de las parejas cuando se utilizó la estrategia del estudio del material del embrión, ya que un 67 % eran por anomalías embrionarias y en el resto se encontraron otras causas (hormonales, uterinas, hematológicas).<sup>(16)</sup>

Beneficios de la Identificación de la causa del aborto recurrente:

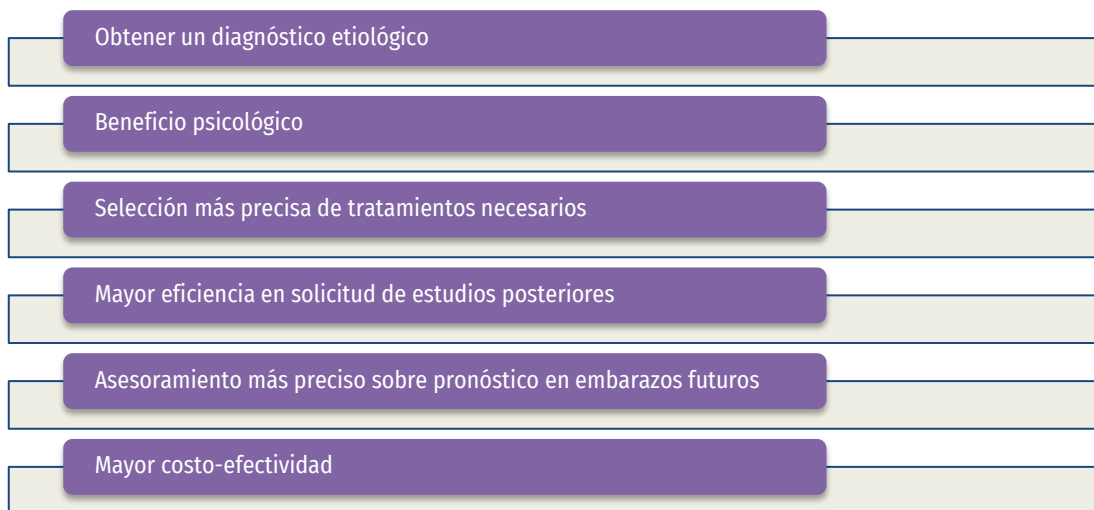


FIGURA 5. BENEFICIOS DEMOSTRADOS DE REALIZAR ESTUDIO GENÉTICO EN EL EMBRIÓN EN ABORTO RECURRENTE

## **Anomalías cromosómicas estructurales en algún miembro de la pareja**

La presencia de anomalías estructurales en algún miembro de la pareja cambia el asesoramiento frente al aborto recurrente.

Los individuos portadores de anomalías estructurales son fenotípicamente normales, dado que presentan una anomalía estructural balanceada, es decir, sin exceso ni déficit de material cromosómico. No obstante, muestran habitualmente impacto reproductivo con una alta frecuencia de abortos y la posibilidad de recién nacidos con defectos congénitos, debido a anomalías cromosómicas desbalanceadas. El riesgo depende del tamaño y los cromosomas involucrados en la translocación.

En varones se pueden manifestar como alteraciones en la espermatogénesis y esterilidad, y en las parejas como falla recurrente de implantación.<sup>(1)</sup>

La probabilidad de detectar una anomalía estructural balanceada en parejas con abortos recurrentes es del alrededor del 5 % y este porcentaje es mayor si en la familia hay abortos recurrentes, y/o pérdidas tardías de embarazo, y/o recién nacidos malformados.<sup>(4)</sup>

## **Resultados reproductivos en individuos portadores de translocaciones**

Los individuos portadores de una translocación balanceada pueden producir muchas formas de segregación, pero la proporción entre estas varía con el tipo de translocación.

Muchas de las combinaciones anómalas producen un desbalance tan grande que el producto de la concepción no es viable y se pierde de forma precoz, probablemente como un aborto preclínico. Un desbalance moderado puede producir embarazos que lleguen a estadios más



avanzados y sean luego reconocidos como abortos espontáneos clínicos o como fetos muertos.<sup>(1)</sup>

Paradójicamente, los desbalances menores son los que tienen mayor impacto médico y emocional en las parejas portadoras de anomalías cromosómicas estructurales, ya que en algunos casos la concepción en estos individuos puede resultar en un recién nacido con defectos congénitos y/o retraso madurativo.<sup>(1)</sup>

Dentro de las opciones terapéuticas en parejas donde uno de los miembros es portador de una translocación balanceada se encuentran el embarazo espontáneo y el diagnóstico prenatal, o la fertilización asistida con diagnóstico genético preimplantacional (PGT-ST).<sup>(18)</sup> Hasta el momento no ha podido demostrarse que ninguna de estas estrategias sea superior a la otra. Sin embargo, dentro del asesoramiento debe contemplarse: la edad materna, si existe esterilidad asociada, el tipo de cromosomas involucrados, los costos y las preferencias de los pacientes. No existe evidencia suficiente de que el PGT-ST aumente la tasa de recién nacido vivo en parejas con aborto recurrente que son portadores de una anomalía cromosómica estructural. De igual manera, ha sido señalado que con una tasa de recién nacidos del 32 %, el PGT-ST se considera una opción para estas parejas, sobre todo si coexiste un problema de fertilidad. En parejas con translocaciones de alto riesgo de aborto y recién nacidos malformados, el PGT-ST puede ser una alternativa. Sin embargo, en parejas con translocaciones de menor riesgo, el embarazo espontáneo es una opción válida. Las recomendaciones actuales sugieren que el PGT-ST no debe ofrecerse como primera opción, dados los beneficios no probados, el costo adicional y las posibles complicaciones asociadas con la tecnología de reproducción asistida.<sup>(18)</sup>

## Anomalías génicas

Es probable que algunas mutaciones génicas sean la causa o modifiquen el riesgo de aborto. Los genes candidatos que son intensamente estudiados como causa de aborto esporádico y recurrente son aquellos involucrados fisiológicamente en la implantación, como los factores endoteliales, genes de hormonas y receptores y otros que involucran el sistema hemato-inmunológico. Una publicación reciente ofrece a través de la secuenciación de exoma completo en pacientes con múltiples abortos algunos resultados sugestivos de anomalías génicas relacionadas con aborto recurrente.<sup>(19)</sup>

Por lo tanto, una hipótesis posible sería que existe un subgrupo de parejas con historial de aborto recurrente de causa desconocida, que serían portadoras de mutaciones en genes recesivos que las predispondrían a la pérdida del embarazo. El riesgo de una nueva pérdida sería del 25 % para cada embarazo. Hasta el momento, no existe una evaluación clínica indicada y se desconoce el verdadero impacto clínico, ya que como fue mencionado, frente a la abrumadora frecuencia de abortos espontáneos producidos por anomalías cromosómicas de los embriones, las patologías monogénicas tendrían poca o nula frecuencia.

Por otro lado, se conocen varias entidades clínicas producidas por la mutación de genes, asociadas con pérdida del embarazo. La mayoría se relaciona de modo más frecuente con muerte fetal en segundo o tercer trimestre o aborto tardío. Sin embargo, clínicamente presentan múltiples signos y síntomas, por lo cual no serían detectadas exclusivamente por la presentación clínica de aborto recurrente.

## Trombofilias

Existen las trombofilias hereditarias y adquiridas.

### Trombofilias hereditarias

Se han identificado varias causas genéticas que predisponen a los pacientes al tromboembolismo venoso (TEV) y actualmente se están evaluando entre los pacientes que presentan un evento tromboembólico o sus familiares. Incluso en el contexto de la tromboembolia venosa, el valor de las pruebas y el tratamiento es controvertido.<sup>(20)</sup> Los factores genéticos de trombofilia se han evaluado en mujeres con aborto recurrente, ya que se presume que son un factor causante y podrían estar asociados con complicaciones obstétricas graves. Esto incluye la mutación del factor V Leiden, la mutación de la protrombina, la proteína C, la proteína S y la deficiencia de antitrombina. Sin embargo, la prevalencia de la trombofilia hereditaria en mujeres con RPL no está clara y por el momento no se sugiere realizar estudios de detección de trombofilia hereditaria a menos que sea en el contexto de una investigación o en mujeres con factores de riesgo adicionales de trombofilia.<sup>(21)</sup>

### Trombofilias adquiridas

La trombofilia adquirida se refiere al síndrome antifosfolípido (SAF). El SAF se diagnostica en base a la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos y trombosis vascular y/o complicaciones del embarazo.<sup>(22)</sup>

Cabe destacar que son necesarios al menos un criterio clínico junto con un criterio de laboratorio para el diagnóstico.

Tres anticuerpos antifosfolípidos clínicamente relevantes y bien caracterizados (es decir, anticuerpos asociados con trombosis) son el anticoagulante lúpico (LAC), los anticuerpos anticardiolipina (ACA, IgG e IgM) y los anticuerpos contra la glicoproteína  $\beta_2$  (IgG e IgM).<sup>(23)</sup>

Los criterios de Miyakis, una actualización de la clasificación de Sapporo de 1999, se han determinado por consenso. El criterio clínico «tres o más abortos espontáneos consecutivos e inexplicables antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas maternas y paternas» es uno de los criterios clínicos que puede conducir al diagnóstico de SAF. Tras la publicación de los criterios de Miyakis, ha aparecido nueva evidencia. En un estudio de cohorte retrospectivo, no hubo diferencia en el número de abortos perdidos, la secuencia de embarazos o la edad materna entre las mujeres con RPL y APS y las mujeres con RPL inexplicable. Por lo tanto, los autores concluyeron que es justificable ofrecer pruebas de APS a todas las mujeres con antecedentes de dos o más pérdidas de embarazo, consecutivas o no.<sup>(24)</sup>

Existe cierta controversia con respecto al diagnóstico de síndrome antifosfolipídico porque se observa sobre diagnóstico y sobre tratamiento. En la práctica clínica, las pacientes suelen ser tratadas aun sin un diagnóstico confirmado. Es decir cuando no cumplen criterios de laboratorio, sólo con un test positivo de anticuerpos, cuando deberían ser en dos oportunidades positivo, o cuando no cumplen criterios clínicos: tienen solamente una pérdida de embarazo antes de la semana diez. Incluso existen pacientes que no presentan anticuerpos positivos pero que reciben igual tratamiento con heparina de bajo peso molecular sin evidencia. Estas conductas pueden conllevar a efectos no deseados en la salud materno-fetal. La falta de evidencia en el manejo de estas pacientes

sucede en diferentes escenarios del mundo. En una revisión del año 2014 se sugirieron las causas de este escenario complejo.<sup>(25)</sup>

| SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO  |  |
|---|--|
| UN CRITERIO CLÍNICO MÁS UN CRITERIO DE LABORATORIO NECESARIO PARA DIAGNÓSTICO |  |
| <b>Criterios clínicos obstétricos</b>   | <p>Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal en o más allá de la décima semana de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o por examen directo del feto o</p> <p>Uno o más nacimientos prematuros de un feto morfológicamente normal, neonato normal antes de la semana 34 de gestación debido a: (i) eclampsia o preeclampsia severa definida de acuerdo con las definiciones estándar, o (ii) características reconocidas de insuficiencia placentaria o</p> <p>Tres o más abortos espontáneos consecutivos sin explicación: abortos antes de la décima semana de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas maternas y paternas</p> |
| <b>Criterios de laboratorio</b>   | <p>Anticoagulante lúpico (LAC) presente en plasma, en dos o más ocasiones con al menos doce semanas de diferencia, detectado según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia</p> <p>Anticuerpos anticardiolipina (aCL) de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presentes en títulos medios o altos (es decir, &gt; 40 GPL o MPL, o &gt; el percentil 99), en dos o más ocasiones, con al menos doce semanas de diferencia, medidos por un ELISA estandarizado</p> <p>Anticuerpo anti-b2glucoproteína-I de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma (en título &gt; percentil 99), presente en dos o más ocasiones, con al menos doce semanas de diferencia, medido por ELISA estandarizado</p>             |

TABLA 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

---

## BARRERAS PARA EL MANEJO DEL ABORTO RECURRENTE CON EVIDENCIA DE ALTA CALIDAD

|  |   |
|--|---|
| <b>Definición y estudios científicos</b> | La definición de aborto recurrente difiere: dos versus tres abortos espontáneos y aborto espontáneo consecutivo versus no consecutivo<br><br>Se han realizado pocos ensayos clínicos buenos para investigar las opciones de diagnóstico y tratamiento |
| <b>Organización hospitalaria</b>         | No todos los hospitales trabajan con un experto en RM   |
| <b>Médicos</b>                           | Los médicos quieren ofrecer tratamiento a pesar de la falta de pruebas  |
| <b>Pacientes</b>                         | Los pacientes tienen una fuerte voluntad de realizar pruebas diagnósticas a pesar de la falta de evidencia<br><br>Los pacientes tienen una fuerte voluntad de iniciar el tratamiento a pesar de la falta de evidencia                                 |

---

TABLA 5 . BARRERAS PARA EL MANEJO DEL ABORTO RECURRENTE

## Análisis clínicos

Existe cierta controversia con respecto a estudios de hormonas tiroideas, prolactina y glucemia en pacientes con abortos espontáneos o recurrentes.

En pacientes con clínica manifiesta de hipotiroidismo y de diabetes, existe mayor riesgo de aborto espontáneo.<sup>(4)</sup> Clásicamente no se recomendaba solicitar estos estudios en pacientes con aborto espontáneo.<sup>(4)</sup> Sin embargo, la asociación con aborto recurrente es modesta. De cualquier manera como la prevalencia, tanto del hipotiroidismo como de la diabetes son frecuentes y generan impacto en la clínica, y se trata de estudios poco costosos, algunas sociedades científicas en sus recomendaciones actuales sugieren considerar solicitarlo.<sup>(23)</sup>

## Anomalías uterinas

Se ha demostrado una asociación entre las malformaciones uterinas congénitas y la pérdida recurrente del embarazo, pero la prevalencia exacta en esta población no se ha definido claramente.<sup>(4)</sup> Las malformaciones congénitas del tracto mülleriano potencialmente relevantes incluyen útero tabicado, útero bicorne, útero didelfo, y hemi-útero.<sup>(23)</sup>

### Diagnóstico de malformaciones uterinas

Se puede considerar el diagnóstico por imágenes del útero en mujeres con aborto recurrente.

Las imágenes para la detección de malformaciones uterinas se han realizado con una variedad de técnicas diferentes, todas con beneficios y limitaciones diferentes para diagnosticar los diversos tipos de malformaciones.<sup>(23)</sup>

El estudio de elección al comienzo es la ecografía transvaginal.<sup>(4)</sup> Ha sido señalado últimamente que la ecografía 3D es más sensible.<sup>(23)</sup> Dependiendo del costo y los medios disponibles, la resonancia magnética uterina es un método con alta sensibilidad, pero no de primera elección. Por otra parte, si se encuentran dudas con la ecografía transvaginal, la histerosalpingografía también puede utilizarse, teniendo en cuenta que conlleva algunos inconvenientes como exposición a radiación e incomodidad a la paciente. En algunos casos, de alta sospecha y diagnóstico inconcluso, estudios diagnósticos más invasivos como histeroscopia o laparoscopia pueden ser necesarios.<sup>(23)</sup>

En pacientes con anomalías uterinas se sugiere evaluar anomalías del tracto urinario.<sup>(4, 23)</sup>

Ciertas anomalías uterinas adquiridas como pólipos, miomas submucosos o sinequias, han sido asociadas con frecuencia a abortos recurrentes. Se desconoce la prevalencia exacta y se sugiere su evaluación con los mismos métodos que en anomalías congénitas.<sup>(4, 23)</sup>

El tratamiento de las anomalías uterinas debe ser realizado por especialistas con la menor intervención posible con el método de elección de la histeroscopia.<sup>(4, 23)</sup>

## Impacto emocional

La pérdida del embarazo tiene un impacto emocional significativo en las mujeres y sus parejas.<sup>(23)</sup>

Los sentimientos de pérdida y duelo, comunes después de una única pérdida de embarazo, pueden intensificarse con pérdidas repetidas, al igual que una sensación de fracaso personal.<sup>(23)</sup>

El apoyo y la comprensión, junto con el reconocimiento de que estas reacciones son normales y comprensibles, pueden ser suficiente en la mayoría de las parejas, pero algunas parejas requerirán referencias para recibir asesoramiento o apoyo psicológico profesional.<sup>(23)</sup> Esta situación puede preocupar a médicos y otros profesionales de la salud, pero ello no debe ser la indicación para realizar estudios y tratamientos no validados por la evidencia.

## Embarazo después del aborto espontáneo

La ansiedad por el embarazo después de la pérdida embrionaria recurrente es normal y comprensible. Antes de intentar concebir, la mayoría de las parejas desean una explicación de sus pérdidas y un



tratamiento que prevenga una recurrencia. Sin uno o ambos de estos, muchas parejas son vulnerables a las ofertas de estudios diagnósticos y tratamientos que no están basados en evidencia.<sup>(23, 26)</sup> Algunas parejas decidirán dejar de intentarlo.

Con o sin tratamiento específico, las parejas valoran un plan para el embarazo después de la pérdida recurrente, con el cuidado de un médico o equipo individual dedicado y de apoyo.<sup>(23)</sup> Sólo hay evidencia limitada y débil de que este enfoque en sí mismo mejora el resultado del embarazo pero incluso si no es así, es difícil argumentar en contra de esta perspectiva y manejo.<sup>(23)</sup>

| Estudios diagnósticos recomendados |  |
|------------------------------------|--|
| Síndrome antifosfolipidico         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evalúe a las mujeres con LPR en busca de anticoagulante lúpico, inmunoglobulina (IgG e IgM anticardiolipina (aCL), y anticuerpos IgG e IgM anti-b2-gluco proteina 1 (ab2GP1).</li> <li>• Solo los resultados positivos repetidos, realizados con 12 o más semanas de diferencia, son criterios para el diagnóstico de síndrome antifosfolipido (SAF). Para los anticuerpos aCL y ab2GP1, solo los niveles positivos medios a altos son diagnósticos de APS</li> </ul> |
| Anatomía uterina                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evalúe a las mujeres con LPR en busca de malformaciones uterinas utilizando una modalidad de imagen adecuada, como ecografía transvaginal eco 3D, u otras.</li> </ul>   |
| Genética del embrión               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la evaluación genética del embrión o feto</li> <li>• Puede ser por punción de vellosidades, por estudio de cariotipo en material de legrado o por técnicas demicroarray, y existe la posibilidad por estudio de ADN libre en sangre materna</li> </ul>  |
| Cariotipo parental                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere evaluar a ambos miembros de la pareja en busca de anomalías cromosómicas estructurales.</li> <li>• Al considerar esta evaluación, tenga en cuenta la edad materna, el número de pérdidas anteriores, el historial de nacidos vivos, el historial de bebés anómalos o mortinatos y los resultados de las pruebas genéticas de pérdidas anteriores.</li> </ul>  |
| Análisis clínicos básicos          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar estudio de TSH, glucemia y prolactina .</li> <li>• Estas evaluaciones son, en el mejor de los casos, de evidencia leve y, en el peor, muy controvertidas, pero las anomalías de este tipo, generalmente leves, son frecuentes en las mujeres en edad reproductiva</li> </ul>   |
| Estilo de vida                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrogue sobre variables de estilo de vida que podrían estar asociadas con la pérdida del embarazo, incluida la <b>obesidad, el uso de drogas ilícitas, el consumo excesivo de cafeína y el tabaquismo.</b></li> </ul>  |

FIGURA 6. DIAGNÓSTICO BASADO EN EVIDENCIA PARA ABORTO RECURRENTE (BRANCH, 2016)

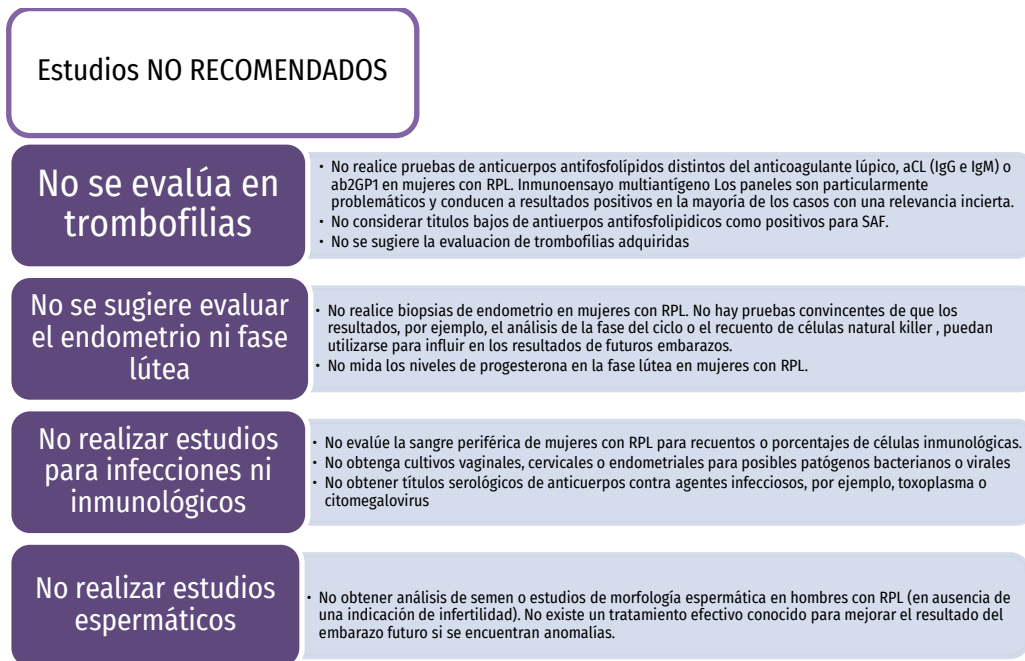
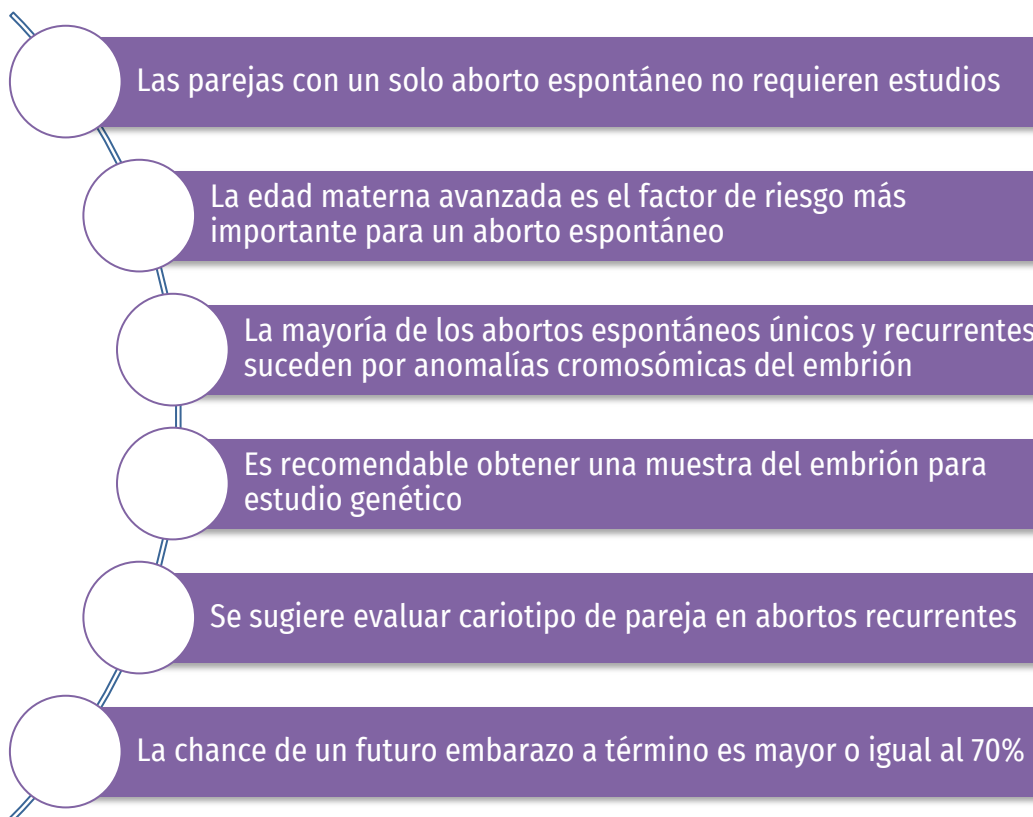


FIGURA 7. ESTUDIOS NO RECOMENDADOS

Resumen final:



## Bibliografía

- (1) SIMPSON J, GOLBUS MS. *Genetics in pregnancy losses*. 2nd ed: WB Saunders; 1992.
- (2) AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS GYNECOLOGISTS' COMMITTEE ON PRACTICE B-G. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):e197-e207. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002899>>
- (3) RAI R, REGAN L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368(9535):601-611. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69204-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69204-0)>
- (4) ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS (RCOG). The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green top guideline nº 17. 2011. <<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg17/>>
- (5) JASLOW CR, CARNEY JL, KUTTEH WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1234-1243. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.166>>
- (6) BRANCH DW, GIBSON M, SILVER RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1740-1747. <<https://doi.org/10.1056/nejmcp1005330>>
- (7) NYBO ANDERSEN AM, WOHLFAHRT J, CHRISTENS P, OLSEN J, MELBYE M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-1712. <<https://doi.org/10.1136/bmj.320.7251.1708>>
- (8) PETRACCHI F, COLACI DS, IGARZABAL L, GADOW E. Cytogenetic analysis of first trimester pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104(3):243-244. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.10.014>>
- (9) ENGELBRECHTSEN L, BRONDUM-NIELSEN K, EKELUND C, TABOR A, SKIBSTED L, DANISH FETAL MEDICINE STUDY G. Detection of triploidy at 11-14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(5):530-535. <<https://doi.org/10.1002/uog.12460>>
- (10) FOWLER DJ, LINDSAY I, SECKL MJ, SEBIRE NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(1):56-60. <<https://doi.org/10.1002/uog.2592>>
- (11) GRANDE M, STERGIOTOU I, PAUTA M, MARQUES B, BADENAS C, SOLER A, ET AL. Parental Origin of the Retained X Chromosome in Monosomy X Miscarriages and Ongoing Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(2):118-124. <<https://doi.org/10.1159/000480499>>

- (12) MILLER DT, ADAM MP, ARADHYA S, BIESECKER LG, BROTHMAN AR, CARTER NP, ET AL. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-764. <<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>>
- (13) DHILLON RK, HILLMAN SC, MORRIS RK, McMULLAN D, WILLIAMS D, COOMARASAMY A, ET AL. Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2014;121(1):11-21. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.12382>>
- (14) PETRACCHI F, PAEZ C, IGARZABAL L. Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception by chorionic villus sampling in recurrent miscarriage. *Prenat Diagn.* 2017;37(3):282-288. <<https://doi.org/10.1002/pd.5005>>
- (15) BORRELL A, STERGIOTOU I. Miscarriage in contemporary maternal-fetal medicine: targeting clinical dilemmas. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):491-497. <<https://doi.org/10.1002/uog.12442>>
- (16) POPESCU F, JASLOW CR, KUTTEH WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Hum Reprod.* 2018;33(4):579-587. <<https://doi.org/10.1093/humrep/dey021>>
- (17) NIKCEVIC AV, TUNKEL SA, KUCZMIERCZYK AR, NICOLAIDES KH. Investigation of the cause of miscarriage and its influence on women's psychological distress. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(8):808-813. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08402.x>>
- (18) GROUP EP-SP-AW, COONEN E, RUBIO C, CHRISTOPIKOU D, DIMITRIADOU E, GONTAR J, ET AL. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(3):hoaa017. <<https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa017>>
- (19) QIAO Y, WEN J, TANG F, MARTELL S, SHOMER N, LEUNG PC, ET AL. Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.* 2016;22(5):364-372. <<https://doi.org/10.1093/molehr/gaw008>>
- (20) BATES SM, GREER IA, MIDDELDORP S, VEENSTRA DL, PRABULOS AM, VANDVIK PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S. <<https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>>

- (21) BRANCH DW, SILVER RM. Practical Work-up and Management of Recurrent Pregnancy Loss for the Front-Line Clinician. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):535-538. <<https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000216>>
- (22) MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T, BRANCH DW, BREY RL, CERVERA R, ET AL. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. <<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>>
- (23) ESHRE GUIDELINE GROUP ON RPL, BENDER ATIK R, CHRISTIANSEN OB, ELSON J, KOLTE AM, LEWIS S, ET AL. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. <<https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>>
- (24) VAN DEN BOOGAARD E, COHN DM, KOREVAAR JC, DAWOOD F, VISSENBERG R, MIDDELDORP S, ET AL. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2013;99(1):188-192. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.002>>
- (25) VAN DEN BERG MM, VISSENBERG R, GODDIJN M. Recurrent miscarriage clinics. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):145-155. <<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.10.010>>
- (26) BAILEY SL, BOIVIN J, CHEONG YC, KITSON-REYNOLDS E, BAILEY C, MACKLON N. Hope for the best... but expect the worst: a qualitative study to explore how women with recurrent miscarriage experience the early waiting period of a new pregnancy. *BMJ Open*. 2019;9(5):e029354. <<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029354>>

