

**Comité de Consensos Federación Argentina de  
Sociedades de Ginecología y Obstetricia  
F.A.S.G.O**



**Consenso: Aborto Recurrente  
FASGO 2018**

**Coordinador:** Dr Fabian Lorenzo

**Integrantes:**

- Dra. Idelma Serpa (trombofilias adquiridas)
- Dr. Juan Aguilera (Análisis genético de producto de concepción)
- Dr Ricardo Fodere (Causas Uterinas)
- Dr. Sebastian Gogorza (Causa Endocrina)
- Dr Gustavo Leguizamon (Trombofilias Hereditarias)

## Introducción

El aborto recurrente (ABr) es un problema reproductivo multifactorial y que afecta a una población muy heterogénea. Las alteraciones cromosómicas son la causa más frecuente de pérdida gestacional tanto en abortos esporádicos como en recurrentes. Se estima que menos de un 5% de las mujeres van a experimentar dos pérdidas consecutivas de embarazo y sólo el 1% tres pérdidas consecutivas o más. En general, aproximadamente el 50% de los casos de ABr no presentan una etiología definida, aún luego de una evaluación exhaustiva. **Nivel de evidencia: 4** (Anexo 1) En principio, los estudios del AR deben enfocarse en la búsqueda de factores relacionados con la edad, anormalidades uterinas, alteraciones hormonales y metabólicas, infecciones, calidad espermática, trombofilias, cariotipo de la pareja.

### Controversias en la definición de Aborto recurrente

Uno de los principales conflictos del manejo del ABr es su definición, ya que la pérdida recurrente de un embarazo es un problema reproductivo heterogéneo, asociado a múltiples factores etiológicos y otros factores intervinientes.

Según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM Practice Committee) y el Comité Internacional para la Monitorización de las Tecnologías en Medicina Reproductiva y la Organización Mundial de la Salud (OMS), el ABr se define como dos pérdidas de embarazo clínico, no necesariamente consecutivos. **Nivel de evidencia: 5.**

La Sociedad Europea para la Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) hasta hace poco consideraba al ABr como tres pérdidas de embarazo consecutivas (no necesariamente intrauterinas), al igual que la Real Academia de Obstetricia y Ginecología (RCOG). Nivel de evidencia: 5. Sin embargo, la ESHRE publicó en noviembre de 2017 una guía sobre la pérdida recurrente del embarazo donde la define como la pérdida de dos o más embarazos antes de las 10 semanas de gestación.

Por otro lado, ASRM en su definición de ABr, toma en cuenta a aquella pérdida confirmada clínicamente documentada por ecografía o histopatología. Sin embargo, ESHRE recomienda el uso de “pérdida recurrente del embarazo” para describir a toda detención recurrente del embarazo y reservar el término “aborto recurrente” para describir casos donde todas las pérdidas de embarazo han sido confirmadas como pérdidas intrauterinas.

Según el Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (Grupo CAHT) en su artículo especial para la revista Hematología en respuesta a la Ley de trombofilia recomienda el estudio de trombofilias a aquella mujer con problemas

de fertilidad que haya sufrido pérdidas recurrentes de embarazos o muerte fetal u otra complicación vasculoplacentaria (preeclampsia, restricción en el crecimiento intrauterino, desprendimiento placentario, etc.). **Nivel de evidencia: 5.**

Para la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER) se considera ABr a la pérdida de tres embarazos intrauterinos, clínicos (saco gestacional con o sin embrión visibles por ecografía de las 5-6 semanas). **Nivel de evidencia: 5.**

### ***Trombofilias y aborto recurrente***

En términos sencillos puede definirse a las trombofilias como trastornos de la sangre que predisponen a la generación de trombosis. Se clasifica a dichas trombofilias en hereditarias o adquiridas.

### **Trombofilias adquiridas**

La trombofilia adquirida se asocia a la presencia de autoanticuerpos y por lo tanto se encuentra, en ocasiones, relacionada con enfermedades autoinmunes. Éstos son los denominados anticuerpos antifosfolípidicos relacionados con el SAF, el cual además de predisponer a la trombosis, está relacionado a malos resultados obstétricos en relación a daño placentario.

Estudios llevados a cabo en animales y tejidos sustenta la relación causal entre la presencia de Anticuerpos Antifosfolipídicos (Ac AFLs) y ABr. Los Ac AFLs han sido asociados con la activación del complemento, reducción de Anexina V y daño tisular a nivel placentario.

Sin embargo, los estudios en humanos son controversiales en poder demostrar esta asociación. Se han publicado 46 ensayos clínicos en mujeres con ABr que presentaban Ac AFL positivos: 27 estudios mostraron una asociación positiva, 7 no presentaron asociación y 12 carecían de grupo control como para reportar este evento.

De los 27 que reportaron una relación, sólo 15 incluyeron 100 pacientes o más y sólo 2 estudios incluyeron para el diagnóstico del Síndrome Antifosfolipídico (SAF) a la anti-beta 2 glicoproteína I. Dentro de las publicaciones en las que no encontraron asociación, dos fueron publicadas después del año 2000 y cada una incluyó más de 150 pacientes en las que encontraron similar frecuencia de Ac AFL positivos entre los casos de ABr y las pacientes control. Nivel de evidencia: 1a.

Esta controversia se presenta debido a que los estudios analizados presentaban ciertas diferencias metodológicas: la definición para la inclusión de pacientes en los estudios no fue la misma (algunos incluyeron pacientes con 2 abortos, otros con 3 y no todos los estudios aclaraban si eran o no consecutivos), se tomaron diferentes

edades gestacionales de la pérdida de embarazo y también diferentes puntos de corte para definir como positivos los valores de Ac AFLs (sólo un artículo presentaba dos mediciones de Ac AFLs separadas por 12 semanas (como se recomienda desde Sidney 2006 para el diagnóstico de Síndrome AFL).

Estas diferencias en las publicaciones que sirven de evidencia científica, tanto en relación a la definición como a la asociación con las trombofilias adquiridas son las que favorecen a las controversias en su diagnóstico, causas posibles y tratamientos.

Existe una clara asociación entre trombofilias y las complicaciones gestacionales asociadas al SAF, no es así para la trombofilia hereditaria (TH) y el ABr o muerte fetal (3 o más pérdidas gestacionales de menos de 10 semanas o 1 muerte fetal mayor de 10 semanas). Sin embargo, el estudio de TH se ha incrementado en forma significativa estos últimos años, a pesar que su utilidad clínica es limitada y a pesar de que varias publicaciones han demostrado que la solicitud de estudios no se hace en base a las sugerencias de las Guías Internacionales.

En nuestro país, particularmente, la información no se ha difundido en algunos ámbitos en forma clara y completa (como los medios masivos de comunicación en relación a casos específicos y no a la evidencia científica), lo que ha motivado que mujeres en edad reproductiva quieran estudiarse sin haber tenido una complicación o sin una indicación precisa. La demanda de estos estudios por parte de las pacientes, los pedidos innecesarios y las coberturas de los estudios han llevado a estudiarse a mujeres sin factores para el diagnóstico de ABr, aún en casos sin pérdidas de embarazo previo.

En un documento reciente el Grupo Argentino de Hemostasia y Trombosis (GRUPO CAHT) ha aclarado varios aspectos relacionados con esta demanda.

Se define como Síndrome Antifosfolipídico a la presencia de al menos un criterio clínico y uno criterio de laboratorio según se presenta en la Tabla I. Se sugiere su confirmación con una segunda muestra de laboratorio luego de 12 semanas del primer estudio.

La relación con el aborto recurrente o la muerte fetal es uno de los criterios clínicos diagnósticos del SAF.

Tabla 1: *Criterios Clínicos y de laboratorio para diagnóstico de SAF (Trombofilia adquirida)*

CRITERIOS CLÍNICOS	CRITERIOS DE LABORATORIO
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uno o más episodios de trombosis arterial o venosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticoagulante Lúpico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 Muerte fetal <math>\geq</math> 10 sem (feto morfológicamente sano)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ac Anti Cardiolipinas IgG e IgM (&gt;40U ó &gt; Percentil 99)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 Abortos Espontáneos consecutivos &lt;10sem (excluyendo anomalías anatómicas u hormonales maternas o causas cromosómicas paternas o maternas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ac Anti <math>\beta</math>2-Glicoproteína I ( IgG e IgM &gt; Percentil 99)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parto prematuro &lt; 34 sem debido preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria</li> </ul>	

Adaptado de Miyakis, Lockshin et al. International Consensus statement on an Update of the Classification Criteria for definite Antiphospholipid Syndrome. JThromb Haemost 2006

## **SAF: Tratamiento**

Una vez realizado el diagnóstico correcto de ABr y SAF se recomienda indicar AAS a bajas dosis (preconcepcional) + heparina a dosis profiláctica (bajo peso molecular 40 mg/día SC) desde la subunidad beta HCG positiva.

Una revisión Cochcrane y varios meta-análisis posteriores evalúan pacientes con aborto recurrente y Ac AFLs positivos, y concluyen que el uso combinado de aspirina y heparina de bajo peso molecular mejora las tasas de nacido vivo en comparación con el uso de aspirina sola. **Nivel de evidencia: 1a.**

Hay que tener en cuenta que la ocurrencia de 3 o 4 abortos no necesariamente indica la presencia de un factor causante común de todos ellos, sino que por el contrario, al menos la mitad de las veces el aborto recurrente podría ser cromosómicamente anormal y representar un hecho al azar.

Es importante recordar que los factores genéticos, como las aneuploidías, son la primera causa de aborto, y aun teniendo el diagnóstico de trombofilia adquirida no se puede precisar con certeza si además no presenta otra causa asociada que debe ser evaluada.

**Nivel de evidencia: 1**

## **Trombofilias hereditarias**

Se habla de trombofilia hereditaria, cuando se presenta una mutación en algún gen o genes que codifican para factores de la coagulación, o para proteínas que intervienen en la inhibición de la coagulación, o en el sistema fibrinolítico. Estas alteraciones en los constituyentes del sistema de la hemostasia, dan como resultado una mayor predisposición a formar coágulos.

Las trombofilias hereditarias pueden clasificarse en 2 grupos:

- Con disminución de función: cuando la mutación afecta a algún gen que está relacionado con la síntesis de moléculas anticoagulantes. En este grupo encontramos al déficit de Antitrombina, de Proteína C y de Proteína S.
- Con ganancia de función: son mutaciones que afectan el producto, modificando de esta manera la actividad de dicha molécula. En este grupo encontramos la mutación en el Factor V (Factor V Leiden) y en el Factor II (Protrombina G20210A), el polimorfismo 4G/5G en el promotor del gen del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1 4G/5G), la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR-C677T).

Desde mediados de la década del noventa comenzaron a publicarse trabajos

científicos donde se establecía una asociación entre trombofilias hereditarias y malos resultados obstétricos/patología mediada por placenta (abortos recurrentes, pérdidas fetales, desprendimiento de placenta, preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino).

La calidad de la evidencia generada por los mencionados trabajos era en general poco robusta, siendo la mayoría de los mismos estudios de casos y controles pequeños y de cohorte, agrupados en poblaciones heterogéneas, no aleatorizados, con frecuencia contradictorios y con posibles sesgos de publicación.

La multiplicación de estos trabajos determinó en nuestro medio un uso extendido de heparina de bajo peso molecular (HBPM) para prevención de malos resultados obstétricos, en pacientes con laboratorios positivos para trombofilias hereditarias. De esta manera se generalizó una intervención farmacológica costosa y no exenta de efectos adversos, además de rotular con una patología hematológica a un gran porcentaje de pacientes sanas. Cabe mencionar que por ejemplo el Factor V de Leiden heterocigota está presente en hasta un 15% de la población sana, siendo considerado por muchos autores más como una ventaja evolutiva en la protección contra las hemorragias, que una patología.

Paulatinamente, comenzaron a publicarse trabajos de buen diseño metodológico donde se cuestionaba el rol de la asociación de las trombofilias hereditarias con malos resultados obstétricos. Las sociedades científicas más relevantes de la especialidad (American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of CHEST Physicians), publicaron guías de práctica donde se desalentaba tanto el estudio de trombofilias en población general como el tratamiento profiláctico con heparina para la prevención de patología mediada por placenta.

El punto de inflexión se produjo en 2014 con el estudio TIPPS, el primer estudio randomizado, controlado, multicéntrico que demostró que no hay beneficio de usar HBPM anteparto en mujeres con trombofilia hereditaria y alto riesgo de complicaciones obstétricas. En 2016 Lancet publicó un metaanálisis, donde se realizó una revisión sistemática de 2000 a 2013 de los estudios aleatorizados controlados más importantes, evaluando el uso de heparina en la prevención de complicaciones mediadas por placenta. El mismo concluyó que la HBPM no parece reducir el riesgo de recurrencia en complicaciones mediadas por placenta y que si bien en un pequeño subgrupo de pacientes, se vio un efecto protector en antecedente de DPPNI, esto debe ser confirmado por más estudios multicéntricos.

Por todo lo antedicho, es imperioso realizar una guía de recomendación actualizada sobre trombofilias hereditarias basándonos en la mejor calidad de evidencia disponible a la fecha.

1. **¿Qué pacientes son candidatas para ser estudiadas para trombofilias hereditarias?**

- Pacientes con antecedente de tromboembolismo venoso (TEV) que se asoció con un factor de riesgo no recurrente (ej: fracturas, cirugía e inmovilización prolongada).
- Mujeres con antecedentes de trombosis con factor de riesgo relacionado a estrógenos, por ejemplo, la que ocurre bajo la ingesta de anticonceptivos orales o durante el embarazo.
- Pacientes con familiares de primer grado con antecedente de trombofilia de alto riesgo.

2. **¿Qué pacientes NO deben ser estudiadas para trombofilias?**

- Pacientes con antecedentes personales de abortos recurrentes.
- Pacientes con antecedentes de desprendimiento de placenta normo inserta.
- Pacientes con antecedentes de complicaciones mediadas por placenta (preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino, muerte fetal).

3. **En caso de estar indicado: ¿Qué pruebas de laboratorio se recomiendan para la detección de trombofilias?**

- Mutación del factor V Leiden
- Mutación de protrombina G20210A
- Déficit de antitrombina
- Proteína S y proteína C.

Siempre que sea posible, las pruebas de laboratorio deben realizarse después de 6 semanas de un evento trombótico, y mientras la paciente no esté embarazada y no esté anticoagulada o con terapia hormonal.

**NO se recomienda el estudio de:**

- Mutación de la MTHFR o niveles de homocisteína.
- Polimorfismo 4G/5G en el promotor del gen del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1 4G/5G).
- Prueba de respuesta fibrinolítica ante la isquemia (lisis de euglobulinas)

pre y post isquemia)

- Factores de la coagulación como VIII, IX, XI.

4. **¿En qué pacientes se debe considerar el tratamiento para prevenir el tromboembolismo venoso?**

- Las recomendaciones de tratamiento se enumeran en la Tabla 2.
- La decisión de tratar con heparina profiláctica, dosis anticoagulante o ningún tratamiento farmacológico (vigilancia anteparto) está determinada por la historia de TEV, la gravedad de la trombofilia hereditaria y factores de riesgo adicionales.
- La intensidad del tratamiento está influenciada por otros factores de riesgo, como parto por cesárea, inmovilización prolongada, obesidad e historia familiar de trombofilia o TEV.
- Para pacientes que reciben anticoagulación prolongada por un episodio de TEV y queda embarazada, se recomienda utilizar heparina no fraccionada o HBPM en lugar de antagonistas de la vitamina K.
- Se prefiere la heparina de bajo peso molecular sobre la heparina no fraccionada para la prevención y el tratamiento del TEV en mujeres embarazadas.
- Si se realiza profilaxis anteparto, debe iniciarse en el primer trimestre.
- La dosis para profilaxis en el posparto debe ser al menos igual a la usada anteparto.
- La heparina no fraccionada o la HBPM pueden reiniciarse de 4 a 6 horas después del parto vaginal o de 6 a 12 horas después del parto por cesárea.
- Debido a que el riesgo de eventos tromboembólicos posparto es mayor que durante el embarazo, se recomienda profilaxis posparto por 6 semanas en mujeres con trombofilias de bajo riesgo (incluso cuando no esté indicada la profilaxis durante el embarazo).

Tabla 2. Tromboprofilaxis recomendada para embarazos complicados con trombofilias hereditarias

<b>Situación clínica</b>	<b>Manejo anteparto</b>	<b>Manejo Post Parto</b>
Trombofilia de BAJO riesgo SIN TEV previo	Vigilancia SIN anticoagulación	Vigilancia sin anticoagulación o anticoagulación post parto si tiene otros factores de riesgo
Trombofilia de BAJO riesgo CON historia en familiar de primer grado de TEV	Vigilancia SIN anticoagulación	Anticoagulación post parto o dosis intermedia de HBPM/HNF
Trombofilia de BAJO riesgo con episodio único previo de TEV (no recibió anticoagulación de largo plazo)	HBPM/HNF en dosis profiláctica o intermedia, o Vigilancia SIN anticoagulación	Anticoagulación post parto o dosis intermedia de HBPM/HNF
Trombofilia de ALTO riesgo SIN TEV previo	Vigilancia SIN Anticoagulación o HBPM/HNF en dosis profiláctica	Anticoagulación post parto
Trombofilia de ALTO riesgo con episodio único de TEV o familiar de primer grado afectado. Sin anticoagulación de largo plazo	HBPM/HNF en dosis profiláctica, intermedia o esquema ajustado	Anticoagulación post parto o dosis intermedia o ajustada de HBPM/HNF por 6 semanas (dosis al menos igual a la recibida durante embarazo)
SIN trombofilia con TEV previo asociado a factor de riesgo que ya no está presente (no se incluye embarazo o FR relacionado a estrógenos)	Vigilancia SIN anticoagulación	Anticoagulación post parto
SIN trombofilia con episodio previo de TEV asociado a FR como embarazo o estrógeno relacionado	HBPM/HNF dosis profiláctica	Anticoagulación post parto

SIN trombofilia con episodio previo de TEV SIN factor de riesgo asociado (idiopático), SIN anticoagulación de largo plazo	HBPM/HNF dosis profiláctica	Anticoagulación post parto
Trombofilia o sin trombofilia con DOS o más episodios de TEV, SIN anticoagulación de largo plazo	Dosis profiláctica o terapéutica de HBPM/HNF	Anticoagulación post parto o dosis terapéutica de HBPM/HNF por 6 semanas
Trombofilia o sin trombofilia con DOS o más episodios de TEV, CON anticoagulación de largo plazo	Dosis terapéutica de HBPM/HNF	Reanudar anticoagulación de largo plazo

Adaptado de Inherited Thrombophilias in Pregnancy, ACOG Practice Bulletin, 138, 2013

NOTAS:

TEV: tromboembolismo venoso, HNF: heparina no fraccionada, HBPM: heparina de bajo peso molecular, FR: factor de riesgo

*Trombofilias de bajo riesgo:* factor V Leiden heterocigota, protrombina G20210A heterocigota, deficiencia de proteína C o S.

*Trombofilia de alto riesgo:* deficiencia de antitrombina; doble heterocigota para la mutación de protrombina G20210A y factor V Leiden; factor V Leiden homocigota o protrombina G20210A mutación homocigota.

Antecedente familiar: Familiar de primer grado con antecedentes de un episodio trombótico antes de los 50 años de edad.

5. **¿Cuáles son los esquemas de anticoagulación?**

<b>Régimen de Anticoagulación</b>	<b>Definición</b>
HBPM dosis profiláctica	Enoxaparina 40 mg subcutánea (sbc)/día
HBPM dosis terapéutica	Enoxaparina 1 mg/kg cada 12 hs
Heparina no fraccionada dosis profiláctica	5000-10000 UI sbc cada 12 hs 5000-7500 UI sbc cada 12 hs en primer trimestre 7500-10000 UI sbc cada 12 hs en segundo trimestre 10000 UI sbc cada 12 hs en tercer trimestre a menos que KPTT elevado
Heparina no fraccionada dosis terapéutica	10000 UI sbc cada 12 hs ajustado a KPTT
Anticoagulación post parto	Dosis profiláctica de HBPM o HNF por 4-6 semanas o antagonistas de vitamina K por 4-6 semanas con RIN entre 2.0-3.0, con superposición con HBPM/HNF hasta un RIN de 2.0 o más por 2 días
Vigilancia	Evaluación clínica y estudiar a aquella paciente con sospecha de TVP/TEP

Adaptado de Inherited Thrombophilias in Pregnancy, ACOG Practice Bulletin, 138, 2013

6. **¿Cómo debe ser el manejo periparto en pacientes recibiendo heparina?**

- Alternativamente, la HBPM a dosis ajustadas o la heparina no fraccionada se pueden suspender 24-36 horas antes de la inducción del trabajo de parto o cesárea para evitar el efecto anticoagulante durante el parto.
- Las pacientes que reciben heparina profiláctica deben ser asesorados para suspender su aplicación al comenzar con trabajo de parto.
- Después de 12 horas de una dosis profiláctica o 24 horas de una dosis terapéutica de HBPM, la anestesia espinal puede aplicarse ya que el riesgo de hemorragia relacionada con el procedimiento es bajo.
- Las pacientes que reciben heparina no fraccionada o HBPM que

requieren una reversión rápida del efecto anticoagulante para el parto pueden tratarse con sulfato de protamina.

- Los concentrados de antitrombina pueden usarse en pacientes con deficiencia de antitrombina en el período periparto.

7. **¿Cómo asesorar a pacientes que no cumplen criterios de estudio para trombofilias?**

Se le debe explicar a la paciente que:

- Las trombofilias hereditarias están presentes en un porcentaje no menor de la población general sana. Incluso algunos autores postulan que son un mecanismo adaptativo en la evolución del hombre para protegerlo de hemorragias, y no una enfermedad.
- Se publicaron trabajos a mediados de los años 90, donde se postuló una asociación entre malos resultados obstétricos/patologías mediadas por placenta y trombofilias hereditarias.
- La calidad de esos trabajos y por tanto el valor científico que poseen es al menos débil, por presentar en su mayoría fallas metodológicas en su diseño.
- En los últimos años se publicaron trabajos de investigación de excelente diseño, multicéntricos y randomizados, donde no se evidenció una relación causal entre trombofilias hereditarias y patología mediada por placenta/malos resultados obstétricos.
- Tampoco se evidenció beneficio de utilizar heparina en estos casos.
- Las patologías mediadas por placenta tienen causas multifactoriales, por lo que es poco probable que la trombofilia por si sola determine el pronóstico de un embarazo.
- Al ser estas patologías de origen multifactorial, un test de trombofilias negativo no le dará a la paciente un reaseguro de que no se repetirá el mal resultado obstétrico.
- La heparina, si bien es una droga relativamente segura, no está exenta de efectos adversos y complicaciones.
- Un test positivo implica impacto psicológico en la paciente.
- Para asesorarla de esta manera, nos basamos en la mejor evidencia disponible a la fecha.

***Factor Inmunológico en ABr***

- La medición de los niveles de las células NK plasmáticas o de su actividad, no serían reflejo de una alteración de las células NK deciduales que mantienen el embarazo, por lo que no se recomienda su estudio ni tratamientos inmunomoduladores a partir de estos estudios en pacientes con ABr.
- No se recomienda la evaluación del apareamiento HLA en pacientes con ABr ya que no predice los resultados obstétricos y evaluarlos no es de utilidad.
- No hay evidencia suficiente de la efectividad de la inmunización leucocitaria paterna y no debe ser ofrecida como estrategia terapéutica en pacientes con ABr.
- No se recomienda ningún test que evalúe factores alogénicos que podrían estar relacionados con la pérdida de un embarazo ni realizar tratamientos en consecuencia de sus resultados, salvo en proyectos de investigación.

## **Aborto Recurrente de Causa Uterina Anatómica**

Las causas uterinas que pueden afectar el embarazo y ser causante de abortos recurrentes se pueden definir en Anomalías Congénitas y Adquiridas

### **Anomalías Uterinas Congénitas:**

La prevalencia de Anomalías Uterinas Congénitas (AUC) no está bien establecida, difiere según las publicaciones en las que utilizaron diferentes criterios de diagnóstico.

Hay diferencias en AR de 3 o más pérdidas de embarazos donde su frecuencia es de 15.4% (95% CI 10.3- 23) comparado con mujeres con 2 o más pérdidas (10.9%; 95% CI 3.6-33.3) Las malformaciones anomalías uterinas congénitas ocurren cuando una alteración se produce en algunas de las etapas en las que se forma el útero, el cual que se origina a partir de los 2 conductos Mullerianos o Paramesonérficos entre las semanas 8 a 16 de la vida embriofetal. Se describen 3 etapas:

1. Organogénesis: Desarrollo de los conductos mullerianos.
2. Fusión: los conductos mullerianos inferiores se fusionan para formar la parte superior de la vagina, cuello uterino y útero; esto se denomina fusión lateral.

La parte craneal superior de los conductos mullerianos permanecen sin fusionarse y forman los trompas de Falopio.

3. Absorción septal: después de la fusión, en la parte inferior, el tabique central que comienza a reabsorberse a las 9 semanas, conformando finalmente una sola cavidad uterina y cuello uterino.

Durante esta etapa los conductos Mesonérficos o de Wolff, que interactúan con el tubérculo Mulleriano para formar la vagina, son cruciales para el desarrollo renal, y su alteración puede afectar el tracto genital y urinario.

La asociación de agenesia renal unilateral y AUC se presenta en un 60 % de los casos

Aproximadamente el 40 % de las pacientes con útero unicornio se asocia a anomalías renales.

La etiología genética de las Anomalías Uterinas Congénitas no está clara, algunos autores concluyeron que, además de los factores socioeconómicos y geográficos, también pueden desempeñar un papel la predisposición genética, la cual se mostró consistente con trastornos poligénicos / multifactoriales.

Las malformaciones uterinas normalmente no impiden la concepción y la implantación. El útero septado es la malformación uterina más frecuente (80-

90%) tanto en las mujeres con AR como en la población general. Se lo ha relacionado de manera dudosa con AR precoces por posibles defectos de vascularización del septo, y de forma más consistente con abortos tardíos debido a incompetencia cervical y a un reducido volumen intracavitario.

Un estudio de 24 mujeres con anomalías uterinas, encontró que el 22.7% tenía pérdida de audición (tasa 200 veces más alta de lo esperado). Hallazgos similares han sido reportados previamente en la literatura.

## Clasificación de Anomalías Uterinas Congénitas:

### Clasificación ASRM

Clasificación de las anomalías mullerianas	
Tipo I Agenesia o hipoplasia mulleriana	A. Vaginal (útero puede ser normal o con malformaciones)
	B. Cervical
	C. Fúndica
	D. Tubárica
	E. Combinada
Tipo II Útero unicorne	A1a. Comunicante (cavidad endometrial presente)
	A1b. No comunicante (cavidad endometrial presente)
	A2. Cuerno sin cavidad endometrial
	B. Sin cuerno rudimentario
Tipo III Útero didelfo	-
Tipo IV Útero bicorne	A. Completo
	B. Parcial
	C. Arcuato
Tipo V Útero Septado	A. Completo
	B. Parcial
Tipo VI Malformaciones debido a DES	A. Útero en T
	B. Útero en T con cuernos dilatados

### Clasificación ESRHE

Anomalia uterina			Anomalia Cervical/Vaginal	
Clase		Subclase	Clases coexistentes	
U0	Útero normal		C0	Cervix normal
U1	Útero dismórfico	a. Forma en T	C1	Cervix septado
		b. Infantil	C2	Cervix doble
		c. Otros	C3	Aplasiacervical unilateral
U2	Útero septado	a. Parcial	V0	Vagina normal
		b. Completo		
U3	Útero bicorporal	a. Parcial	V1	Septo vaginal longitudinal no obstructivo
		b. Completo		
		c. Bicorporal Septado		
U4	Hemiútero	a. Con cavidad rudimentaria (cuerno comunicante o no)	V2	Septo vaginal longitudinal obstructivo
		b. Sin cavidad rudimentaria (cuerno sin cavidad/sin cuerno)		
U5	Aplásico	a. Con cavidad rudimentaria (cuerno uni o bilateral)	V3	Septo vaginal transversal y/o himen imperforado
		b. Sin cavidad rudimentaria (remanentes uterinos uni o bilaterales/aplasia)		
U6	Malformaciones sin clasificar		V4	Aplasiavaginal

(Grigoris F. Grimbizis, Stephan Gordts, Attilio Di Spiezio Sardo et al, *The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies*, *Human Reproduction*, Vol.28, No.8 pp. 2032–2044, 2013)

#### **Anomalías uterinas adquiridas:**

Comprenden por ejemplo la presencia de miomas o pólipos endometriales, patologías que se originan en el miometrio y el endometrio respectivamente. Otras anomalías adquiridas son las sinequias uterinas o la endometritis, patologías que generalmente son secuelas de tratamientos quirúrgicos y/o infecciones, que en las pacientes con antecedentes de ABr con evacuación uterina quirúrgica, presentan un riesgo mayor. La endometritis aguda puede tener relación con un aborto único si la inflamación ocurre durante el embarazo, pero no se vio su asociación con aborto recurrente.

Si bien el meta-análisis de 2013 reporta la inclusión de pérdidas de embarazos hasta las 24 semanas, las anomalías uterinas adquiridas no tienen una relevancia clínica bien establecida en relación al AR, la prevalencia de anomalías uterinas adquiridas fue de 12.5% después de un aborto y del 29.4% después de más de un aborto y esta diferencia fue estadísticamente significativa, P 0.0001.

La asociación entre miomatosis uterina y ABr también es controvertida.

Se ha invocado una fisiopatología vinculada a cambios en la irrigación uteroplacentaria pero esto no ha podido ser demostrado.

La ubicación de un mioma y no su tamaño, es el factor clave en relación con la fertilidad

Los leiomiomas que distorsionan la cavidad uterina (submucosos o intramurales con un componente intracavitario) dan como resultado dificultades para concebir un embarazo y un mayor riesgo de aborto involuntario. La asociación entre la pérdida de embarazo y miomas intramurales o subserosos es menos clara, habiendo sido demostrado en algunos, pero no todos los estudios.

### **Diagnóstico:**

Las causas anatómicas de ABr se pueden diagnosticar típicamente usando histerosalpingografía (HSG) o sonohisterografía. La sonohisterografía es más precisa que la HSG en lo que respecta a la cavidad endometrial y da más información que la ecografía sola. Actualmente se realizan HSG virtuales que aportan más datos de la cavidad que la HSG. La histeroscopia, laparoscopia, o la resonancia magnética (RMN) también se pueden realizar, según sea necesario, pero son más caros y, a excepción de la RMN, más invasivos. Por lo tanto, se utilizan como pruebas de segunda línea cuando se requiere información adicional para determinar un diagnóstico.

El exámen clínico, (vaginocolposcopia puede detectar tabiques longitudinales inadvertidos, presencia de 2 cervix u otras anomalías anatómicas asociadas) y la Histerosalpingografía (HSG), comprenden el estudio inicial en el ABr. Se recomienda la realización rutinaria de HSG en toda paciente con ABr para descartar patología uterina, en especial si son tardíos, la cual puede complementarse con algún otro estudio radiológico o endoscópico según cuál sea la anomalía sospechada.

La ecografía y la HSG tienen limitaciones para diagnosticar correctamente Anomalías Uterinas Congénitas y la diferenciación del tipo de malformación, siendo el gold standard la histeroscopia bajo visión laparoscópica, siendo complementaria la RMN, la cual es complementaria para analizar el resto del abdomen, por la posible asociación de malformaciones; es controvertida su utilización como reemplazo a la Histeroscopia y Laparoscopia. La RMN puede ser de utilidad en caso de no contar con Ultrasonidos 3 D.

Ante la sospecha de patología cavitaria (Anomalías Uterinas Adquiridas), la histeroscopia es una indicación considerando que es un procedimiento invasivo diagnóstico y terapéutico.

Ningún método tiene nivel de evidencia que indique que con estos diagnósticos y su tratamiento mejoren los resultados en futuros embarazos en pacientes con antecedentes de ABr.

**Tratamiento:**

Existen estudios controlados, no prospectivos, que muestran beneficio de la cirugía en la corrección de anomalías uterinas en subsiguientes embarazos disminuyendo la tasa de abortos y parto pretérmino, especialmente para el caso de septados. En este caso, la resección histeroscópica del tabique es preferible a la cirugía abdominal debido a su baja morbilidad, permitiendo a su vez la posibilidad de un posterior parto vaginal.

La opción terapéutica quirúrgica es la resección histeroscópica para los septos uterinos. Como así también la resección histeroscópica de pólipos, miomas submucosos, tabiques o sinequias que alteren la cavidad endometrial, siendo la histeroscopia el Gold Standard combinado con laparoscopia en caso de malformaciones.

Anteriormente se utilizaban técnicas de reconstitución para el útero bicorne, técnicas clásicas como la de Strassman o la de Jones-Jones en úteros doble.

Las parejas deberían completar una evaluación completa antes de abordar el papel de leiomiomas. La cirugía no está indicada en los casos en los que los miomas no tienen impronta o no distorsionan la cavidad, o cuando no presentan síntomas atribuibles a los mismos que demanden tratamiento.

En ausencia de datos de alta calidad, no se recomienda realizar la miomectomía profiláctica para prevenir complicaciones en el embarazo (Grado de evidencia 2C). La miomectomía puede considerarse en pacientes seleccionados con antecedentes de complicaciones obstétricas que aparecen relacionados con la presencia de leiomiomas.

Para aquellas mujeres con un mioma submucoso o con mioma intramural con un componente intracavitario, se sugiere la miomectomía (Grado de evidencia 2C). Para las mujeres con un mioma subseroso, se desaconseja la miomectomía (Grado de evidencia 2C).

Se sugiere la miomectomía quirúrgica sobre la terapia médica o la embolización para las mujeres que planean futuros embarazos (Grado de evidencia 2C).

Por su considerable prevalencia algunos autores aconsejan realizar una histeroscopia a todas las pacientes con AR sin diagnóstico etiológico. Se requieren más estudios de alta calidad para determinar si la biopsia endometrial se debería recomendar en la evaluación de las parejas con AR y/o

muerte fetal. Por el momento, no se la recomienda de rutina salvo para estudios de investigación.

A partir de la evidencia, se puede concluir que las malformaciones uterinas congénitas son más prevalentes en las mujeres con Aborto Recurrente, en comparación con los controles. Sin embargo, la contribución exacta que las malformaciones uterinas congénitas hacen al Aborto Recurrente no está clara; la variabilidad informada en la prevalencia refleja las diferencias en los criterios y técnicas de diagnóstico, y la falta de homogeneidad en la definición de Aborto Recurrente. Para las malformaciones uterinas adquiridas, no hay evidencia convincente de que estas malformaciones estén asociadas o contribuyan al ABr.

## **CAUSA ENDOCRINA**

Varias alteraciones endócrinas pueden tener un rol en la mujer con ABr. Muchas de las cuales pueden incluso tener un efecto sinérgico:

- Desórdenes tiroideos, especialmente autoinmunes
- PCOS. Obesidad Diabetes
- Defectos de fase lútea
- Diabetes Mellitus
- Hiperprolactinemia
- Disbalance de vitamina D (hipovitaminosis)

### **Enfermedad tiroidea y Autoinmunidad**

La causa más común de hipotiroidismo a nivel mundial es la deficiencia de iodo. En los países desarrollados la causa principal es la autoinmunidad tiroidea. Tanto el hipo como el hipertiroidismo adecuadamente tratados no se asocian a mayor riesgo de aborto.

El hipertiroidismo es raro en la mujer gestante con una prevalencia del 0.1 al 0.5% (Enf Graves 85%).

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas ha sido estimada en un rango entre 3-15%, pudiendo representar un factor de riesgo elevado de ABr en pacientes que la presentan.

- El 50% de las pacientes con hipotiroidismo subclínico tienen anticuerpos antitiroideos.
- En un estudio de cohorte prospectivo sobre 3315 mujeres embarazadas con screening para enf. tiroidea (asociación de hipotiroidismo + autoinmunidad tiroidea) el riesgo de aborto era elevado.
- Únicamente la Asociación Americana de Tiroides (2011) recomienda la determinación de TSH en mujeres con pérdida de embarazo

Recomendaciones:

- En toda mujer con ABr, debe valorarse la función tiroidea mediante la determinación de TSH, y la autoinmunidad tiroidea mediante ATPO y ATG previamente al embarazo.
- El hipo y el hipertiroidismo clínicos adecuadamente tratados no conllevan mayor riesgo de aborto esporádico ni AR.
- Está demostrada la asociación entre hipotiroidismo subclínico y aborto esporádico; es muy probable que exista la misma asociación con ABr.

- Se recomienda tratar con levotiroxina el hipotiroidismo subclínico diagnosticado preconcepcionalmente o durante el embarazo para alcanzar valores de TSH menores a 2.5mU/L.
- No se recomienda tratar el hipertiroidismo subclínico.
- Las mujeres eutiroideas con anticuerpos antitiroideos positivos, deben ser controladas preconcepcionalmente y durante la gestación debido a que están en mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo. Iniciar el tratamiento si la TSH supera 2.5mU/L.
- Una vez logrado el embarazo, es necesario incrementar la dosis de levotiroxina entre el 30-50% a las 4-6semanas, para mantener valores de TSH menores de 2.5mU/L en el primer trimestre, y menor a 3mU/L en el segundo y tercer trimestre.

### **Síndrome de poliquistosis ovárica y Aborto Recurrente**

- La Poliquistosis de Ovario (PCO) es un síndrome y como tal, un único signo no es suficiente para su diagnóstico
- Es un síndrome de disfunción ovárica cuyas características cardinales son el hiperandrogenismo, ciclos oligo/anovulatorios y la morfología políquistica de los ovarios
- Sus manifestaciones clínicas incluyen: Irregularidades menstruales, signos de exceso de andrógenos y obesidad.
- Debe descartarse otras etiologías de hiperandrogenismo como la Hiperplasia Suprarrenal congénita (HSC), Síndrome de Cushing y tumores secretores de andrógenos.

### **Revisión de criterios de Rotterdam :(Deben cumplirse 2 de 3)**

1. Oligo o anovulación
2. Signos clínicos y/o bioquímicos de Hiperandrogenismo
3. Ovarios poliquísticos

Con exclusión de otras etiologías: HSC, Tumores secretores de andrógenos y Síndrome de Cushing.

### **Pacientes con PCO:**

- 40% de aborto vs 15% en la población general
- La ASRM y la ESHRE no recomiendan el uso de insulinosensibilizadores ni para el tratamiento de la infertilidad relacionada al SOP ni para la disminución de la tasa de aborto y siguen insistiendo en los cambios de

hábitos de vida (descenso de peso y actividad física) como tratamiento de elección en estas pacientes.

- En pacientes con ABr y SOP, no se recomienda el tratamiento con metformina de rutina para la prevención de abortos (Grado de evidencia 2C), salvo que presente insulinoresistencia.
- Para las mujeres que desean el embarazo y presentan SOP asociado a sobrepeso u obesidad, se sugiere la pérdida de peso (Grado de evidencia 2C). Si no se logra bajar de peso o la pérdida de peso es modesta y no restaura los ciclos ovulatorios, se sugiere la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno.

## **Deficiencia en Fase Lútea**

- La fase lútea inadecuada o insuficiente se define como la discordancia en más de dos días entre el cuadro histológico del endometrio y el momento de la fase lútea en el que se realizó la determinación.
- El defecto en la función cuerpo lúteo se ha planteado como hipótesis de que es una causa potencial de la producción alterada de progesterona y la infertilidad resultante o el fracaso del embarazo. Sin embargo, es controvertido en cuanto a si realmente existe tal defecto y si se relaciona con aborto involuntario, y no hay consenso sobre el mejor método de diagnóstico o tratamiento.
- Un meta-análisis Cochrane sobre 4 trabajos relevantes en 2013 encuentran disminución significativa de la tasa de pérdida de embarazo en mujeres con ABr abortos recurrentes tratadas con progesterona vs placebo (OR 0.39; 95% CI 0.21-0.72)
- Muchos autores sugieren obviar el procedimiento diagnóstico e iniciar directamente la administración empírica de progesterona en pacientes con AR de etiología desconocida.
- ASRM en 2015 no recomienda suplementar con progesterona a pacientes con niveles bajos de la misma

## **Hiperprolactinemia y Aborto Recurrente**

- La prolactina es necesaria para una correcta implantación y placentación en humanos
- Niveles alterados de prolactina se asocian a ABr especialmente en casos de hiperprolactinemia.
- Aunque hasta el momento no está claro el rol de la prolactina en el AR, está indicado valorar su concentración y mantener valores en rangos normales durante el embarazo. Algunos autores consideran que sólo debe ser estudiada en pacientes sintomáticas (galactorrea y alteraciones menstruales).

## **Vitamina D**

- Hormona importante en la homeostasis del calcio y también como inmunomodulador
- La Vitamina D inhibe la citokina Th1 a favor de TH2

- En un estudio retrospectivo sobre 133 mujeres con abortos recurrentes 47.4% tenían niveles bajos de vitamina D (<30mg/ml).

### **FACTOR INFECCIOSO**

Clásicamente se considera que las infecciones contribuyen en un 4-5% de la etiología del AR. Sin embargo, no existen datos científicos claros que relacionen un agente infeccioso con un mayor riesgo de AR. Cualquier infección severa que ocasione una bacteriemia o viremia puede causar un aborto esporádico. El papel de una infección en el AR es incierto ya que para que un agente sea implicado en la etiología del AR, debe ser capaz de persistir en el tracto genital. Una revisión reciente concluyó que la mayoría de las pacientes con AR no se benefician de un cribado extenso de infecciones. La única excepción sería la sífilis no tratada.

## **Análisis genético del Producto de la Concepción por Chromosomal Microarrays Analysis (POC CMA) en aborto recurrente.**

La mayoría de los embarazos que terminan en abortos tempranos son morfológicamente anormales. El uso de embrioscopia con la visualización directa de del embrión temprano o el feto en el útero demuestra que esas anomalías ocurren en 86-91% de los abortos en los que hay un embrión presente, algunos de los embriones fenotípicamente anormales son también genéticamente anormales. Éste consenso abordará el análisis del estudio genético del producto de la concepción.

### **Evidencia**

Las alteraciones genéticas del embrión son causa de aborto esporádico o recurrente. La prevalencia de anomalías cromosómicas dependen mucho de la técnica utilizada. En abortos esporádicos fue 45% (95% CI 38-52; 13 estudios; 7012 muestras). La prevalencia de anomalías cromosómicas en un aborto subsecuente fueron comparables (prevalencia 39%; 95% CI 29-50; 6 estudios; 1359 muestras) Con estas técnicas es posible establecer si un aborto temprano se debe a un embrión o feto genéticamente anormal (aneuploidía). Los estudios publicados muestran el uso de diferentes técnicas (Cariotipo convencional; Fluorescence in situ hybridization (FISH); o arrays comparative genomic hybridization (CGH), Next Generation Sequencing (NGS). El análisis por cariotipo convencional tiene la limitación de la falla del cultivo tisular y el hecho que no distingue entre la contaminación materna y un feto femenino normal. FISH tiene la limitación que usa sondas para algunos cromosomas y no necesariamente va a detectar la causa cromosómica del aborto. CGH array es una mejor técnica ya que evalúa todos los cromosomas y no tiene las limitaciones del cariotipo y FISH. El análisis de los 24 cromosomas con microarray tiene algunos beneficios cuando se lo compara con el cariotipo convencional. POC CMA no requiere tejido viable ni cultivo celular, reduciendo las fallas del test que a menudo se ven con los métodos citogenéticos tradicionales. El cariotipo convencional resulta en el doble de resultados femeninos que masculinos, lo cual es una proporción anormal. Esta frecuencia alta de cariotipos (46, XX) en el material de aborto se debe a la incapacidad del cariotipo convencional para detectar contaminación celular materna.

El NGS es una técnica molecular que permite el análisis directo de aneuploidías para 24 cromosomas. No necesita cultivo celular previo al análisis, lo que incrementa notablemente el porcentaje de casos en los que se obtiene

resultado, a la vez que disminuye el tiempo necesario para conseguirlos. Además, el estudio de marcadores en sangre materna permite descartar errores diagnósticos por posible contaminación materna. Tiene mayor resolución que CGH en la detección de mosaicismo. Limitaciones de la técnica: no detecta alteraciones cromosómicas estructurales equilibradas y puede no detectar aneuploidías en mosaico de bajo grado, dotaciones cromosómicas triploides/tetraploides, disomías uniparentales, deleciones o duplicaciones de tamaño inferior a 10 Mb. Es una de las técnicas más utilizadas en la actualidad. Varios autores han sugerido una estrategia de estudio del cariotipo fetal del segundo aborto y solo proceder a estudios maternos más exhaustivos (trombofilia; disfunción tiroidea; malformaciones uterinas) si el resultado es euploide. La determinación del status cromosómico del producto de la concepción en mujeres con pérdidas recurrente de embarazos puede aportar la causa de esa pérdida en particular, pero no necesariamente descarta otras condiciones o causas subyacentes.

No hay un efecto claro de la evaluación genética del producto de la concepción en el pronóstico de nacidos vivos en embarazos subsecuentes y el rol de estos estudios deberían ser elaborados con un modelo pronóstico.

Si a una mujer se le ofrece estos estudios debe ser informada a cerca de los alcances y limitaciones mencionadas.

En los primeros meses de 2018 se publicó en Human Reproduction un trabajo del grupo de Popescu, en Memphis, que propone combinar el algoritmo de ASRM. Ésta guía clínica recomienda Cariotipos de ambos padres; evaluación de la cavidad uterina (sonohisterografía, histerosalpingografía, o histeroscopia); Tests inmunológicos para anticoagulante lúpico; anticuerpos anticardiolipina; y Beta 2 glicoproteína I, además de dosaje de TSH, prolactina y hemoglobina glicosilada.

El algoritmo propuesto es el que sigue:

Si el test genético resultante del POC CMA es aneuploide, no se recomienda ninguna otra evaluación ni tratamiento. Si se identifica una traslocación cromosómica no balanceada o una inversión, entonces debe realizarse el cariotipo de los padres como así también brindar asesoramiento genético, y potencialmente, diagnóstico genético preimplantacional (PGT). Si el POC CMA es cromosómicamente normal (euploide) y se ha descartado la contaminación materna, entonces se aplica el algoritmo completo de ASRM, porque entonces la causa de la pérdida del embarazo es desconocida.

Éste es primer estudio que evalúa prospectivamente este algoritmo para validar su utilidad en la evaluación y tratamiento del aborto recurrente.

El objetivo principal fue evaluar que el algoritmo basado en los resultados del test genético del POC CMA obtenidos en la segunda pérdida de embarazo, o en las subsecuentes, fué más eficiente que el protocolo para aborto recurrente actualmente recomendado por ASRM.

### Resultados

#### Hallazgos anormales en el protocolo ASRM-RPL

En las mujeres a las que se aplicó el protocolo ASRM RPL 45/100 (45%) tuvieron una anomalía identificada como un factor contribuyente para aborto recurrente; y 14/100 (14%) tuvieron 2 o más hallazgos anormales.

#### Hallazgos anormales de POC CMA:

Todas las mujeres en este estudio tuvieron un análisis POC CMA en el material de aborto. La mayoría de las pérdidas 67/100 (67%); tuvieron un resultado anormal de POC CMA. En aquellas mujeres con pérdidas aneuploides, la mayoría, 50/67 (74.6%) tuvieron resultado normal del protocolo ASRM RPL y, 33/100 (33%) de las mujeres tuvieron un POC CMA normal (pérdida euploide); 28/33 (84.8%) tuvieron un resultado anormal del protocolo ASRM RPL.

La mayoría de las mujeres con 2 o más pérdidas de embarazo que tuvieron un POC CMA normal, tuvieron un protocolo ASRM RPL anormal. Por el contrario, la mayoría de las mujeres que tuvieron un POC CMA anormal (aneuploide), tuvieron un protocolo ASRM RPL normal (50/67; 74.6%).

Resultados combinados POC CMA + ASRM RPL:

En general 95/100 (95%) tuvo un resultado anormal POC CMA y/o protocolo ASRM, de manera que solo un 5% de las pacientes evaluadas en este estudio tuvieron una pérdida de embarazo sin explicación. Todas las demás 95/100 (95%) tuvieron una causa probable o definitiva, ya sea por resultado anormal de POC-CMA; de protocolo ASRM-RPL, o de ambos.

Estos resultados apoyan el nuevo algoritmo propuesto para ABr. POC-CMA seguido del protocolo ASRM-RPL , cuando el POC resulta normal, es un media efectiva para determinar las causas de ABr . La combinación de ambos (POC CMA+ASRM RPL) provee una causa probable o definitiva de ABr en más del 90% de los abortos, disminuyendo así el porcentaje de ABr categorizado como de etiología desconocida.

### **Diagnóstico genético preimplantacional en pacientes con ABr:**

Para las pacientes con AR el PGS es una opción válida que si bien, no genera embriones euploides si no los hay, al detectarlos y seleccionarlos disminuye la tasa de aborto y acorta los tiempos para lograr un nacido vivo, evitando la transferencia de embriones aneuploides que van a abortar. Si a eso se le suma que permite la transferencia de un solo embrión con tasas de embarazos similares a la transferencia de dos embriones no testeados, la reducción de complicaciones por embarazo múltiple lo transforma en una opción válida para estas pacientes.

## NO SE RECOMIENDA EN ABr:

- FISH en espermatozoides
- Evaluación de las células NK en las pacientes con AR, ni realizar tratamientos inmunomodulares en respuesta a estos estudios.
- Evaluación del apareamiento HLA en pacientes con ABr ya que no predice los resultados obstétricos y evaluarlos no es de utilidad.
- No hay evidencia suficiente de la efectividad de la inmunización leucocitaria paterna y no debe ser ofrecida como estrategia terapéutica en pacientes con ABr.
- Ningún test que evalúe factores alogénicos que podrían estar relacionados con la pérdida de un embarazo ni realizar tratamientos en consecuencia de sus resultados, salvo en proyectos de investigación.
- Evaluar los anticuerpos antiespermáticos en parejas estériles o en aquellas con AR, al menos hasta que existan pruebas más consistentes y específicas
- Evaluación de estos anticuerpos antigliadinas en las pacientes con infertilidad y AR. Sin embargo, las pacientes que presentan signos y síntomas malabsortivos deberían ser estudiadas para esta enfermedad.
- Evaluar de rutina los ANA (anticuerpos antinucleares) en pacientes asintomáticas con infertilidad o antecedentes de AR.
- NO se recomienda el estudio de Mutación de la MTHFR o niveles de homocisteína; Polimorfismo 4G/5G en el promotor del gen del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1 4G/5G); Prueba de respuesta fibrinolítica ante la isquemia (lisis de euglobulinas pre y post isquemia); Factores de la coagulación como VIII, IX, XI.
- En pacientes sin signos de trombosis placentarias ni alteraciones trombofílicas en el laboratorio, no se debería recomendar la utilización de enoxaparina profiláctica.
- Con la excepción de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, no se recomienda análisis de otros autoanticuerpos a las mujeres con enfermedades autoinmunes conocidas o AR inexplicable con el propósito de tratar de predecir el riesgo de pérdida del embarazo.
- La administración oral de glucocorticoides para el tratamiento de AR no se recomienda debido a la eficacia incierta y a un aumento claramente demostrable en complicaciones, como la ruptura prematura de membranas, diabetes gestacional e hipertensión materna (Grado 1B).



## ANEXO 1

### **Niveles de evidencia y grados de recomendación propuesta por el “Centre for Evidence-Based Medicine” (CEBM) de Oxford:**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
1c	Estudios de eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación (“todos o ninguno”) (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico no aleatorizado
2c	Estudios ecológicos.
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
3b	Estudio de casos y controles.
4	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad (**)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos

### **Bibliografía**

- ASRM Practice Committee. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2013;99:63.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology and World Health Organization. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Hum Reprod 2009;24:2683–2687.

- Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:2216–2222.
- RCOG Green Top Guideline. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. *RCOG Green Top Guideline* 2011;17:1–17.
- Kolte AM1, Bernardi LA2, Christiansen OB3, Quenby S4, Farquharson RG5, Goddijn M6, Stephenson MD7; ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod*. 2015;30(3):495-8.
- Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (Grupo CAHT). *Hematología* 2016; 20:53-69.
- Wong LF, Porter TF, de Jesús GR. Recurrent early pregnancy loss and antiphospholipid antibodies: where do we stand? *Lupus* 2014;23(12):1226-8.
- Miyaks S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen, RHWM, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
- Davenport W, Kutteh WH. Inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: A review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2014; 41:133-144.
- Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for hereditary thrombophilia. *BJH* 2010; 149:209-220.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, y col. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> Ed: American College of Chest Physicians (ACCP) *Chest* 2012; 141 (2 Suppl):e691S-e736S.
- Boogaard E, Hermens R, Franssen. Recurrent miscarriage: do professionals adhere to their guidelines. *Hum Reprod* 2013; 28:2898-2904.
- Kwon AJ, Roshal M, De Sancho MT. Clinical adherence to thrombophilia screening guidelines at a major tertiary care hospital. *J Thromb Haemost* 2016; 14:982-986.
- Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis: Ley de trombofilia. *HEMATOLOGIA*. 2016; 20:53-69.
- Op. Cit. Miyakis y cols. 2006

- Mak A, Cheung MW, Cheak AA et als. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:281-288
- Empson M, Lassere M, Craig JC. Prevention of recurrent miscarriages for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane database Sys Rev* 2005; 2 CD002859.
- Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA et als. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized controlled HepASA. *J Rheumatol* 2009; 36:279-287.
- Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1256-62.
- Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016; Feb 2. pii: blood-2015-12-626739. [Epub ahead of print]
- “Inherited Thrombophilias in Pregnancy”, *ACOG Practice Bulletin*, 138, vol 122; No. 3, 2013.
- Shannon M. Bates et al, “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.
- Marc A Rodger, et al “Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials” *Lancet.* 2016 Nov 26;388(10060):2629-2641
- Marc A Rodger et al<sup>[LSEP]</sup> “Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial” *Lancet.* 2014 Nov 8;384(9955):1673-83.
- Ophira Salomon et al “The common prothrombotic factors in nulliparous women do not compromise blood flow in the fetomaternal circulation and are not associated with preeclampsia<sup>[LSEP]</sup> or intrauterine growth restriction” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2004) 191, 2002–9
- Laura Ormesher, Louise Simcox, Clare Tower and Ian A Greer

“Management of inherited thrombophilia in pregnancy” *Women’s Health* [SEP]2016, Vol. 12(4) 433–441 [SEP]

- CNH Abheiden et al “Does low-molecular-weight heparin influence fetal growth or uterine and umbilical arterial Doppler in women with a history of early-onset uteroplacental insufficiency and an inheritable thrombophilia? Secondary randomised controlled trial results” *BJOG* 2016;123:797–805.
- Robert M. Silver, MD, Yuan Zhao, MS, Catherine Y. Spong, MD, Baha Sibai, MD, “Prothrombin Gene G20210A Mutation and Obstetric Complications” *Obstet Gynecol.* 2010 January ; 115(1): 14–20.
- Christopher Franco, PhD et al “Placental Infarction and Thrombophilia” *Obstet Gynecol* 2011;117:929–34
- Thijs E. van Mens; Marcel Levi; Saskia Middeldorp “Evolution of Factor V Leiden” *Thromb Haemost* 2013; 110: 23–30
- Middeldorp S. “Inherited thrombophilia: a double-edged sword” *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):1-9.
- Claire Infante-Rivard et al, “Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction” *N Engl J Med* 2002;347:19-25.
- Ariella Ziveli et al “A Single Genetic Origin for a Common Caucasian Risk Factor for Venous Thrombosis” *Blood*, Vol 89, No 2 (January 15), 1997: pp 397-402
- Kupfermanc MJ. et al, “Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy” *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
- Branch DW, “The Truth About Inherited Thrombophilias and Pregnancy” *Obstet Gynecol.* 2010 Jan;115(1):2-4
- Consenso FASGO “Trombofilia en edad reproductiva”, 2015.
- Marc A. Rodger “Recurrent pregnancy loss: drop the heparin needles...” *Blood* 2015 125:2179-2180
- Elisabeth Pasquier “Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial” *Blood.* 2015;125(14):2200-2205
- Leslie Skeith et al “A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia” *Blood.* 2016;127(13):1650-1655
- Ida Martinelli et al “Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial” *Blood.* 2012;119(14):3269-3275

- Federico Lussana et al “Prevalence of factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation in the Dutch Famine Birth Cohort: A possible survival advantage?” *Thromb Haemost* 2012; 108: 399–401
- William B. Davenport et al “Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes A Review of Screening Patterns and Recommendations” *Obstet Gynecol Clin N Am* 41 (2014) 133–144
- Marc A. Rodger “An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients?” *Thrombosis Research* 131, Suppl. 1 (2013) S25–S27
- Leslie Skeitha, Marc Rodger “Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: Is it time to put the needles away?” *Thrombosis Research* 151, Suppl. 1 (2017) S38–S42
- Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003;18: 1724-1732.
- van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822: 1951-1959.
- Mathur N, Triplett L, Stephenson MD. Miscarriage chromosome testing: utility of comparative genomic hybridization with reflex microsatellite analysis in preserved miscarriage tissue. *Fertil Steril* 2014;101: 1349-1352.
- Robberecht C, Schuddinck V, Fryns JP, Vermeesch JR. Diagnosis of miscarriages by molecular karyotyping: benefits and pitfalls. *Genet Med* 2009;11: 646-654
- Kudesia R, Li M, Smith J, Patel A, Williams Z. Rescue karyotyping: a case series of array-based comparative genomic hybridization evaluation of archival conceptual tissue. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12: 19.
- Shamseldin HE, Swaid A, Alkuraya FS. Lifting the lid on unborn lethal Mendelian phenotypes through exome sequencing. *Genet Med* 2013;15: 307-309.
- Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti U. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 397-400; discussion 400-392.
- Bernardi LA, Plunkett BA, Stephenson MD. Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analysis of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation. *Fertil Steril* 2012;98: 156-161.

- Foyouzi N, Cedars MI, Huddleston HG. Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception in the patient with a second pregnancy loss. *Fertil Steril* 2012;98: 151-155.
- Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology NOVEMBER 2017 ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group.
- Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 1980;55:87–98.
- Eiben B, Bartels I, Bahr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 1990;47:656–663.
- Strom CM, Ginsberg N, Applebaum M, Bozorgi N, White M, Caffarelli M, Verlinsky Y. Analysis of 95 first-trimester spontaneous abortions by chorionic villus sampling and karyotype. *J Assist Reprod Genet* 1992;9: 458–461
- Fabro AD, Driul L, Anis O, Londero AP, Bertozzi S, Bortotto L, Marchesoni D. Fetal gender ratio in recurrent miscarriages. *Int J Women’s Health* 2011;3:213–217.
- Fritz B, Hallermann C, Olert J, Fuchs B, Bruns M, Aslan M, Schmidt S, Coerdt W, Müntefering H, Rehder H. Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridization (CGH)-Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions. *Eur J Hum Genet* 2001;9:539–547.
- Dahdouh EM, Balaya J, Audibert F. Technical update: preimplantation genetic diagnosis and screening. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:451–461.
- F. Popescu, C. R. Jaslow and W. H. Kutteh 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. *Human Reproduction*, pp. 1–9, 2018 doi:10.1093/humrep/dey021.
- Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14: 415-429 ), sin embargo la asociación de Aborto Recurrente y Anomalía Congénita Uterina es del 13.3% (95% CI 8.9-20) comparado con la población fértil (5.5%; 95% CI 3.5-8.5
- Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14: 415-429. - Chan YY, Jayaprakasan K,

Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011b;17: 761-771.

- (Letterie GS. Structural abnormalities and reproductive failure: Effective techniques of diagnosis and management. New York: Blackwell Science, 1998.; Braun P, Grau FV, Pons RM, Enguix DP. Is hysterosalpingography able to diagnose all uterine malformations correctly? A retrospective study. *Eur J Radiol* 2005;53:274–279
- Acien P. Incidence of Mullerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997;12:1372–1376
- Barakat AJ. Association of unilateral renal agenesis and genital anomalies. *Case Rep Clin Pract Rev* 2002;3:57–60.), siendo el mas frecuente el utero unicornuato (Troiano RN, McCarthy SM. Mu"llerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology* 2004;233:19–34
- Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, Tozzi L, Vignali M. Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. *J Urol* 1996;155:847–848.), mientras que se reportaron que el 80 % de pacientes con utero bidelfos, sufrían agenesias renales (Li S, Oayvum A, Coakley FV, Hedvig H. Association of Renal Agenesis and Mullerian Duct Anomalies. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:829–834
- .( Kobayashi A, Behringer RR. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat Rev Genet* 2003;12:969–980. - Hammoud AO, Gibson M, Mathew Peterson C, Kerber RA, Mineau GP, Hatasaka H. Quantification of the familial contribution to Mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 2008;111:378–384
- ).( Rabinson J, Orvieto R, Shapira A, Brownstein Z, Meltzer S, Tur-Kaspa I. Mullerian anomalies, hearing loss and Connexin 26 mutations. *Fertil Steril* 2006;85:1824–1825.
- Hooker AB, Lemmers M, Thirkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brolmann HA, Mol BW, Huirne JA. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update* 2014;20: 262-278
- (Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of
- intramural, subserosal and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998;70:687–91
- Consenso Samer 2011, [www.samer.org](http://www.samer.org)

- Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14: 415-429
- (Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011b;17: 761-771) – (Oppelt P, von Have M, Paulsen M, Strissel PL, Strick R, Brucker S, Wallwiener D, Beckmann MW. Female genital malformations and their associated abnormalities. *Fertil Steril* 2007;87: 335-342)
- ( Recurrent oregnancy loss Nov 2017 ESHRE Early Pregnancy Guidline Development Group, [www.esrhe.eu](http://www.esrhe.eu)
- Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1–14
- .( Recurrent oregnancy loss Nov 2017 ESHRE Early Pregnancy Guidline Development Group, [www.esrhe.eu](http://www.esrhe.eu)
- ( Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14: 415-429
- Strassman E. Plastic unification of double uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 64 (1): 25-37
- Howard W. Jones, JR.,and G. E. Seegar Jones, Double Uterus as an Etiological Factor in Repeated abortion: Indications for surgical repair, *AJOG*, February 1953, Volume 65, Issue 2, Pages 325–339
- (Philipp et al., 2003
- (van den Berg et al., 2012
- (Mathur et al., 2014
- (Robberecht et al., 2009).
- (Kudesia et al., 2014, Mathur et al., 2014
- (Kajii et al., 1980; Eiben et al., 1990; Strom et al., 1992; Fritz et al., 2001; Fabro et al., 2011
- Hogge et al., 2003, Bernardi et al., 2012, Foyouzi et al., 2012
- (Shamseldin et al., 2013