

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Prevalencia y etiología de pérdida recurrente de la gestación en la Clínica de Biología de la Reproducción del HRAEM, Tabasco”

Tesis que para obtener el Diploma de la Especialidad Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Alexis Añorve Vargas

Directores:

Dr. Leonardo Ulises García Pérez

Dra. Carmen Marcela Urquía Figueroa

Villahermosa, Tabasco.

Febrero 2020



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



**División
Académica
de Ciencias de
la Salud**

**Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado**



**Of. No. 0107/DACS/JAEP
13 de febrero de 2020**

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Alexis Añorve Vargas
Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dra. María Eugenia Lozano Franco, Dra. Rosa María Padilla Chávez, Dr. Ernesto A. González Coronado, Dr. Carlos Alberto Bocanegra Zurita y el Dr. Ever Domínguez Morales, Impresión de la tesis titulada: "Prevalencia y etiología de pérdida recurrente de la gestación en la Clínica de Biología de la Reproducción del HRAEM, Tabasco", para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia, donde funge como Director de Tesis el Dr. Leonardo Ulises García Pérez y la Dra. Carmen Marcela Urquía Figueroa.

Atentamente

Dra. Miriam Carolina Martínez López
Directora

UJAT



DACS
DIRECCIÓN

- C.c.p.- Dr. Leonardo Ulises García Pérez.- Director de Tesis
- C.c.p.- Dra. Carmen Marcela Urquía Figueroa.- Director de Tesis
- C.c.p.- Dra. María Eugenia Lozano Franco.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Rosa María Padilla Chávez.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Ernesto A. González Coronado.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Carlos alberto Bocanegra Zurita.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Ever Domínguez Morales.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC'MCML/MO'MACA/lkrd*

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas

Av Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco

Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 12:30 horas del día 11 del mes de febrero de 2020 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Prevalencia y etiología de pérdida recurrente de la gestación en la Clínica de Biología de la Reproducción del HRAEM, Tabasco"

Presentada por el alumno (a):

Añorve	Vargas	Alexis
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)
Con Matricula		

1	6	1	E	5	5	0	0	3
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Leonardo Ulises García Pérez
Dra. Carmen Marcela Urquía Figueroa
Directores de Tesis

Dra. María Eugenia Lozano Franco

Dra. Rosa María Padilla Chávez

Dr. Ernesto A. González Coronado

Dr. Carlos Alberto Bocanegra Zurita

Dr. Ever Domínguez Morales

C.e.p.- Archivo
DC*MCML/MO*MACA/lkrd*

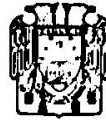
Miembro CUMEX desde 2008
Consorcio de
Universidades
Mexicanas

Av Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No 2638-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P 86150 Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail. posgrado.dacs@ujat.mx



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 04 del mes de febrero del año 2020, la que suscribe, **Alexis Añorve Vargas**, alumna del programa de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia, con número de matrícula **161E55003**, adscrita a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autora intelectual del trabajo de tesis titulada: **"Prevalencia y etiología de pérdida recurrente de la gestación en la Clínica de Biología de la Reproducción del HRAEM, Tabasco"**, bajo la Dirección del Dr. Leonardo Ulises García Pérez y la Dra. Carmen Marcela Urquía Figueroa. Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso de la autora y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: dra.anorve.va@gmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Alexis Añorve Vargas

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA
DE CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE GRADO

Sello

Av. Universidad s/n, Zona de la Cultura, Col. Magisterial, C.P. 86040 Villahermosa, Tabasco
Tel. (993) 358.15.00 Ext. 6134



DEDICATORIAS

Al motor que impulsa mi vida que son mi familia conformada por mis padres: Ignacio Manuel Añorve Solano y Maria del Carmen Vargas Bazan; mis hermanos: Monserrat Añorve Vargas, Nadia Añorve Vargas e Ignacio Añorve Vargas; mi esposo Octavio Contreras Albavera y mis sobrinos: U. Manuel Santacruz Añorve y J. Ethan Santacruz Añorve.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a Dios y el universo por haber hecho realidad mi sueño de cursar la residencia médica en Ginecología y Obstetricia. A mis padres y hermanos por la confianza y apoyo brindado desde que inicié este reto llamado especialidad; y especialmente agradezco a mi esposo Octavio Contreras por otorgarme la fortaleza necesaria en las altas y bajas de estos 4 años de dura batalla y así culminar este gran logro.

Gracias a cada uno de los doctores y grandes maestros del Hospital de la Mujer por todas las enseñanzas compartidas, por su tiempo, dedicación y confianza a la hora de brindarme la oportunidad de aprender: Dr. Francisco Betanzos Ramirez, Dr. Ernesto A. Gonzalez Coronado, Dra. María Eugenia Lozano Franco, Dra. May Milena Fierros Adame, Dr. Carlos A. Bocanegra Zurita, Dr. José Sol León Álvarez, Dr. Mario De Jesús Dzib Xool, Dra. María Victoria Gómez Bocanegra, Dra. Isabel Hernández Aragón, Dr. Gabriel García Hernández, Dr. José Del Carmen Pérez López, Dra. Celia Fuentes Remellón, Dra. Rosa María Padilla Chávez, Dra. Gabriela R. Delgado Gutiérrez, Dra. Esther Castelán Casados, Dr. Pedro Romero Tequextle, Dr. Gumersindo Rodríguez Martínez, Dr. José Antonio Domínguez, Dr. Roberto Román Acosta, Dr. José Manuel Aquino Hernández, Dr. José Eddy Sastre Hidalgo, Dra. Lorena Cecilio Aguilera, Dra. Aymara E. Castro Felix, Dr. Antonio Guzmán Domínguez, Dr. José Leonardo Díaz Elizalde. Al Dr. Ever Domínguez Morales, Dr. Gabriel Mandujano Álvarez y al Dr. Andrés Edén Nazur Cámara.



Y por supuesto al Dr. Leonardo Ulises García Pérez, a la Dra. Carmen Marcela Urquía Figueroa y a la Dra. Clara Magdalena Martínez Hernández que sin su gran colaboración en la elaboración de esta tesis no habría sido posible.

A mis preferidos! los que fueron mis residentes de mayor jerarquía: Marilu Romero, Miguel Beltran, Sabino Lugo, Michelle Melgarejo; a mis residentes de menor jerarquía: Daniela Aquino, Ricardo Peralta, Keydi V. Pérez, Francisco L. Aguilar ; y a mis compañeros de generación, especialmente a las que se convirtieron en mis grandes amigas, con las que compartí guardias memorables y me acompañaron en esta gran travesía de aprendizaje y conocimientos, muchas gracias Fabiola García López y Jazmín Cerón Carrera.



ÍNDICE

RESUMEN	IV
ABSTRACT	V
GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	VI
ABREVIATURAS.....	VII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. JUSTIFICACIÓN	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
4.- MARCO TEÓRICO	6
4.1. DEFINICIÓN.....	6
4.2. Epidemiología	7
4.3. Etiología	9
4.3.1 Factor genético	10
4.3.2 Factor uterino	12
4.3.3 Trombofilias	15
4.3.4 Factor inmune.....	22
4.3.5 Factor infeccioso	24
4.3.6 Factor endocrino.....	24
4.3.7 Factor masculino.....	28
4.4. Diagnóstico.....	28
4.4.1 Factor genético	30
4.4.2 Factor uterino	32
4.4.3 Trombofilias:.....	32
4.4.4 Factor inmune.....	33
4.4.5 Factor infeccioso.....	33
4.4.6 Factor endocrino.....	34
4.4.7 Factor masculino.....	34
4.5. Tratamiento.....	35
4.5.1 Factor genético	35
4.5.2 Factor uterino	36
4.5.3 Trombofilias	36
4.5.4 Factor inmune.....	37



4.5.5 Factor infeccioso	38
4.5.6 Factor endocrino	38
4.5.7 Factor masculino	38
5. OBJETIVOS	40
5.1 Objetivo general	40
5.2 Objetivos específicos	40
6. MATERIAL Y MÉTODOS	41
6.1. Tipo de estudio	41
6.2. Universo y muestra	41
6.3. Unidad de análisis	41
6.4. Variables a investigar	42
6.5. Criterios de inclusión y exclusión	43
6.6. Técnica de recolección de la información	43
6.6.1. Fuentes de información	43
6.6.2. Técnica de recolección de datos	44
6.7. Procesamiento y análisis de la información	44
6.8. Consideraciones éticas	45
7. RESULTADOS	46
7.1. Características principales de la población	46
7.2. Factores etiológicos	48
8. DISCUSIÓN	55
9. CONCLUSIONES	59
10. RECOMENDACIONES	60
11. REFERENCIAS	61



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de las anomalías Müllerianas.....	13
Figura 2. Algoritmo para la evaluación y tratamiento de la PRG.....	31

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Edad gestacional de los abortos.....	48
Gráfico 2. Factores etiológicos.....	49
Gráfico 3. Factor infeccioso.....	52
Gráfico 4. Factor endócrino.....	53
Gráfico 5. Índice de masa corporal.....	53

ÍNDICE DE TABLAS

Cuadro 1. Características generales de las mujeres.....	46
Cuadro 2. Antecedentes obstétricos.....	47
Cuadro 3. Número de abortos.....	47
Cuadro 4. Cariotipo materno.....	49
Cuadro 5. Cariotipo paterno.....	50
Cuadro 6. Factor uterino.....	50
Cuadro 7. Síndrome atifosfolípidos.....	51
Tabla 8. Características generales de los varones.....	54
Tabla 9. Factor masculino.....	54



RESUMEN

Introducción: La Pérdida Recurrente de la Gestación (PRG) se define como dos más pérdidas de embarazo consecutivas o no consecutivas y es una condición heterogénea a la que se han asociado factores inmunes, factores endocrinos, factores genéticos, factores infecciosos, trastornos metabólicos, anomalías anatómicas y otros factores psicosociales. **Objetivo:** Determinar la prevalencia y etiología de PRG en las pacientes que acuden a la clínica de Biología de la Reproducción (BR) en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer (HRAEM), Tabasco. **Material y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal realizado en las pacientes con diagnóstico de PRG de la clínica de BR en el HRAEM, Tabasco durante el periodo del 1ro de enero del año 2017 al 30 de junio de 2019. **Resultados:** Se calculó una prevalencia de 6% de PRG. El 84% (n = 38) de las pacientes presentó una alteración endocrina, 86.3% (n = 39) reportó uno o más agentes infecciosos en el cultivo de exudado vaginal o panel TORCH, en 13.6% (n = 6) de las pacientes se encontró un factor uterino estructural, 2.3% (n = 1) mostró factor genético alterado y en el 2.3% (n = 1) restante se diagnosticó síndrome antifosfolípidos. En cuanto al factor masculino un caso (2.3%) presentó alteración seminal reportado como oligoastenoteratozoospermia. **Conclusiones:** La prevalencia de PRG en el HRAEM se estima en 6 de cada 100 pacientes que acuden por primera vez a la consulta de BR y los principales factores etiológicos son el infeccioso, endocrino y el uterino.

Palabras clave: aborto, pérdida gestacional, pérdida recurrente, trombofilia, síndrome antifosfolípidos, cariotipo.



ABSTRACT

Introduction: Recurrent Pregnancy Loss (RPL) is defined as two or more consecutive or non-consecutive pregnancy losses and is a heterogeneous condition to which immune factors, endocrine factors, genetic factors, infectious factors, metabolic disorders, anatomical abnormalities and other psychosocial factors. **Objective:** To determine the prevalence and etiology of RPL in patients who attend at the clinic of Reproduction Biology (RB) in the Regional Hospital of High Specialty of Women, Tabasco. **Methods:** Observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study in patients with a diagnosis of RPL in the BR clinic of the HRAEM, Tabasco during the period from January 1st, 2017 to June 30rd, 2019. **Results:** A prevalence of 6% of RPL was calculated 84% (n = 38) of the patients presented an endocrine alteration, 86.3% (n = 39) reported one or more infectious agents in the culture of vaginal exudate or TORCH panel, in 13.6% (n = 6) of the patients a structural uterine factor was found, 2.3% (n = 1) showed altered genetic factor and in the remaining 2.3% (n = 1) antiphospholipid syndrome was diagnosed. Regarding the male factor, one case (2.3%) presented seminal alteration reported as oligoastenoteratozoospermia. **Conclusions:** The prevalence of RPL in HRAEM is estimated in 6 out of 100 patients who attend at BR clinic for the first time and the main etiological factors are infectious, endocrine and uterine.

Key words: abortion, gestational loss, recurrent loss, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, karyotype.



GLOSARIO DE TÉRMINOS

ANEUPLOIDIA: Es una alteración cromosómica de tipo numérica que altera parte del juego cromosómico, es decir, la célula con esta mutación presenta cromosomas de más o de menos.

DEFICIENCIA DE FASE LUTEA: Fracaso de la función del cuerpo lúteo en la producción de progesterona a niveles por debajo de lo normal, lo cual produce un retraso del desarrollo endometrial.

INVERSIÓN CROMOSÓMICA: Es un cambio estructural por el cual el segmento cromosómico cambia de sentido dentro del propio cromosoma. Si la reorganización involucra al centrómero se denomina inversión pericéntrica, si no paracéntrica.

POLIMORFISMO GENÉTICO: Hace referencia a la existencia en una población de múltiples alelos de un gen. Es la variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN en los cromosomas (locus) entre los individuos de una población.

SÍNDROME DE ASHERMAN: Síndrome caracterizado por la presencia de adherencias (también llamadas sinequias) dentro de la cavidad endometrial, que varían desde bandas pequeñas asintomáticas hasta obliteración completa de la cavidad uterina.

TRASLOCACIÓN CROMOSÓMICA: Se denomina al intercambio de segmentos entre cromosomas. La translocación puede ser recíproca o no, e implicar cromosomas homólogos o no.



ABREVIATURAS

β2GP1: Beta 2 glucoproteína 1

aCL: Anticuerpo Anticardiolipina

ADN: Ácido desoxiribonucleico

ANA: Anticuerpos Antinucleares

aPL: Anticuerpo Antifosfolípido

ASRM: Asociación Americana de Medicina Reproductiva

AT: Antitrombina

CMA: Análisis Cromosómico por Microarreglos

ESHRE: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología

FISH: Hibridación fluorescente in situ

FVL: Factor V de Leiden

GPC: Guía de Práctica Clínica

GPL: Fosfolípidos IgG

HCG: Gonadotrofina Coriónica Humana

HLA: Antígeno leucocitario humano

HSG: Histerosalpingografía

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

LA: Anticoagulante Lúpico

MPL: Fosfolípidos IgM

MTHFR: Metilendetetrahidrofolato



OMS: Organización Mundial de la Salud

PC: Proteína C

PGD: Prueba Genética previo a la Implantación

POC: Productos de la Concepción

PRG: Perdida Recurrente de Gestación

PS: Proteína S

RCGO: Royal College of Gynecologist and Obstetricians

RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino

SAF: Síndrome Anti Fosfolípido

SDG: Semanas de gestación

SHG: Sonohisterografía

SNP: Polimorfismo de Nucleótido Único

TEV: Trombo embolismo venoso

TGAb: Anticuerpos Anti-Tiroglobulina

TPOAb: Anticuerpos Peroxidasa Anti-tiroideos

TSH: Hormona Estimulante de Tiroides

TSHrAB: Anticuerpos Anti receptor de Hormona Estimulante de la Tiroides

USG 3D: Ultrasonido en 3D

VD: Vitamina D



1. INTRODUCCIÓN.

La Guía de práctica clínica (GPC) en México define como aborto a la culminación espontánea o provocada de la gestación previo a la semana 20, contando desde el primer día de la última menstruación normal, o a la expulsión de un producto de la concepción menor a un peso de 500gr⁽¹⁾.

El aborto espontáneo es un evento relativamente común, que ocurre en el 15% a 25% de los embarazos y aumenta su prevalencia a mayor edad materna. En mujeres menores de 35 años el riesgo de sufrir un aborto está entre el 9% y el 12%, pero se incrementa hasta un 50% en mujeres mayores de 40 años⁽²⁾. En México del 15 al 20% de los embarazos que se diagnostican clínicamente se pierden en el primer trimestre o al inicio del segundo, sin ninguna repercusión materna. Se puede clasificar al aborto espontáneo como pérdida embrionaria (o aborto espontáneo temprano) si ocurre previo a la semana 10 de gestación o como pérdida fetal (o aborto fetal) cuando se presenta después de la semana 10 de gestación⁽²⁾.

La definición de PRG se ha debatido durante mucho tiempo y difiere entre las sociedades médicas. Para la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASMR) y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) la PRG se define como dos pérdidas de embarazo consecutivas para la ASRM y no necesariamente consecutivas para la ESHRE pero si documentadas por ecografía o examen histopatológico⁽³⁾. Para el Royal College of Gynecologist and Obstetricians



(RCGO), la PRG se define como tres o más pérdidas de embarazo consecutivas⁽⁴⁾. La definición que coincide con la GPC en México es la de la ESHRE.

La PRG es una condición heterogénea a la que se han asociado factores inmunes, factores endocrinos, factores genéticos, factores infecciosos, trastornos metabólicos, anomalías anatómicas y otros factores psicosociales. Con los protocolos de estudio habituales solo se logra encontrar un factor causal en 50% de las parejas, los casos que permanecen sin diagnóstico se definen como PRG de causa inexplicable⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

La GPC más reciente sobre atención a parejas con PRG fue realizada por la ESHRE en 2017 y sugiere un nuevo algoritmo de evaluación para mejorar la calidad de la atención a las parejas que incluye reducir el uso de pruebas y tratamientos que no han mostrado beneficios acordes a estudios científicos bien diseñados. Se han realizado estudios de seguimiento a largo plazo en mujeres con pérdida gestacional recurrente. Se demostró que la posibilidad de un parto con éxito en pacientes con PRG puede predecirse en relación a la edad materna y el número de abortos espontáneos previos entre un 40 y 75%⁽⁷⁾.

En el presente estudio se pretende determinar la prevalencia y etiología de pérdida recurrente de la gestación en pacientes que se atienden en la clínica de Biología de la reproducción del HRAEM, Tabasco.



2. JUSTIFICACIÓN

El aborto constituye un suceso trágico para las parejas que desean tener un hijo, si éste se repite en gestaciones posteriores llega a ser emocionalmente devastador. A nivel internacional la incidencia de PRG se estima entre 1 y 5% de las parejas, su frecuencia varía acorde a la población estudiada y la definición utilizada, no encontramos estadísticas nacionales ni estatales de prevalencia de PRG (ASRM, ESHRE). La PRG sigue siendo uno de los dilemas más desafiantes para los profesionales de la salud ya que en más de la mitad de los casos no es posible identificar un factor etiológico.

Por lo anteriormente mencionado, se decidió realizar este estudio, para determinar la prevalencia y factores etiológicos de PRG en la consulta de Biología de la Reproducción del HRAEM, Tabasco, ya que se carece de esta información, y al realizarlo se podrá establecer la necesidad de crear una clínica para las pacientes con diagnóstico de PRG.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pérdida recurrente de la gestación se define como la pérdida de dos o más embarazos con una edad gestacional menor a 20 semanas. Debido a su naturaleza repetitiva la PRG conlleva un impacto psicosocial que puede ser devastador para las parejas. La PRG se presenta en 1 a 5% de las mujeres que desean embarazarse y las pacientes afectadas por esta entidad manifiestan una gran inquietud por el conocimiento de las causas y el riesgo de recurrencia.

La PRG representa un problema económico tanto para las pacientes como para el sistema de salud debido a que su protocolo diagnóstico implica importantes gastos en estudios y en aproximadamente un 50% de los casos no se logra identificar un factor etiológico. Se han mencionado como causas de PRG, alteraciones genéticas, de la anatomía uterina, síndrome anti-fosfolípidos, trombofilias, inmunológicos, infecciones, alteraciones en el factor masculino y enfermedades endocrinas. Al momento los datos sobre su frecuencia se obtienen de estudios internacionales, ya que no se cuenta con estudios nacionales o locales que reporten la prevalencia y las probables causas de esta entidad, lo que lleva al planteamiento de este estudio con propósito de investigar la prevalencia y los factores etiológicos de pérdida recurrente de la gestación en pacientes que acuden a consulta del servicio de Biología de la Reproducción en el HRAEM, Tabasco.



Con los resultados de esta investigación será podrá conocer la prevalencia factores etiológicos en las pacientes con PRG, para establecer como se comporta esta patología en el servicio de BR, del HRAEM, Tabasco. Con ello, lograr prevenir la recurrencia de abortos en las parejas con una causa identificable, y así mismo se podrá dar un manejo integral de esta patología reproductiva.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Dicho lo anterior hace surgir nuestra siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la prevalencia y etiología de pérdida recurrente de la gestación en pacientes que acuden a la clínica de Biología de la Reproducción en el HRAEM, Tabasco?



4.- MARCO TEÓRICO

4.1. DEFINICIÓN

Las guías de la ESHRE y ASRM toman dos pérdidas de embarazos como suficientes para cumplir con la definición de PRG y contemplar las investigaciones de diagnóstico. Para la directriz del RCGO se necesitan tres pérdidas de embarazo para cumplir con el diagnóstico de PRG. El último componente es si las pérdidas recurrentes están obligadas a ser consecutivas o no. La guía ESHRE analiza la probabilidad de incluir pérdidas de embarazo no consecutivas, mientras que las otras guías solo incluyen pérdidas de embarazo consecutivas. Estas pautas se resumen en la Tabla 1⁽⁸⁾.

Tabla 1. Comparación de los elementos de la definición de pérdida recurrente de la gestación entre las tres guías internacionales

	ESHRE 2017	ASRM 2013	RCOG 2011
<i>El embarazo</i>	HCG en suero u orina; los embarazos ectópicos y molares no se incluirán en la definición.	Embarazo clínico documentado por ecografía o examen histopatológico.	Todas las pérdidas de embarazo no se definen con mayor precisión.
<i>Semanas de gestación del aborto</i>	Hasta 24 semanas	Solo menciona que la mayoría se pierde antes de la décima semana	Hasta 24 semanas
<i>Reaparición</i>	2	2	3
<i>Consecutiva</i>	Consecutivo o no consecutivo	Consecutivo	Consecutivo

ASRM = Sociedad Americana de Medicina Reproductiva; ESHRE = Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana; HCG = gonadotropina coriónica humana; RCGO = Royal college of Gynecologist and Obstetricians; PRG = pérdida recurrente de gestación.

Fuente Youssef A, Vermeulen N, Lashley EELO, Goddijn M, Hoorn MLP Van Der. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. 2019;39(3):497–503



La PRG se puede clasificar como primaria cuando existen numerosas pérdidas en una mujer sin fetos viables anteriores, en secundaria cuando presentan varias pérdidas y han tenido un embarazo más allá de las 20 semanas de gestación y en terciaria cuando hay múltiples pérdidas de embarazo entre gestaciones a término⁽²⁾. El riesgo de aborto descende progresivamente al avanzar la edad de la gestación, una vez que se observan el saco gestacional (12%) y el saco vitelino (8%) y conforme aumenta la longitud cefalocaudal del embrión (mayor de 5mm, 7%: entre 6 y 10mm, 3%: mayor de 10mm, menos del 11%)⁽⁹⁾.

4.2. Epidemiología

La prevalencia exacta de pérdida recurrente de la gestación es difícil de estimar, pero la mayoría de los estudios informan que afecta del 1 al 2% de las mujeres⁽³⁾⁽⁵⁾ y su incidencia varía entre las revisiones bibliográficas debido a las diferencias en las definiciones y criterios utilizados.

La pérdida del embarazo clínicamente reconocido es común, ocurre en aproximadamente 15 a 25% de los embarazos⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾. Se estima que menos del 5% de las mujeres experimentarán dos abortos espontáneos consecutivos, y solo el 1% experimentará tres o más⁽⁴⁾⁽¹¹⁾. Fritz MA. y Speroff L. reportaron que el riesgo de aborto espontáneo varía en relación de los antecedentes ginecoobstétricos. Las pacientes que cursan su primer embarazo, las que cuentan con antecedente de una gestación a término que concluyó de forma programada y sin eventualidades presentan menor



riesgo de presentar un aborto espontáneo (4 a 6%). Sin embargo, aquellas cuyo único o último embarazo no llegó a término presentan mayor riesgo de presentar un aborto en el siguiente embarazo (9 a 24%)⁽⁹⁾. El riesgo de aborto espontáneo aumenta gradualmente de acuerdo al número de abortos como se demuestra en la siguiente tabla (Tabla 3).

Tabla 3. Riesgo de aborto recurrente en mujeres jóvenes

	No de abortos anteriores	Riesgo de aborto espontáneo en el embarazo siguiente (%)
<i>Mujeres que han tenido al menos un recién nacido vivo:</i>	0	12
	1	24
	2	26
	3	32
	4	26
	6	53
<i>Mujeres que no han tenido al menos un recién nacido vivo:</i>	2 o más	44 – 45

Fuente Fritz MA, Speroff L. Endocrinología Ginecológica clínica y Esterilidad 8ª Edición. Lippincot Williams & Wilkins 2012

María Elissabeta y colegas observaron en su estudio que el 95.2% de las pérdidas gestacionales se presentaban en el primer trimestre: 63.9% ocurrieron antes de las 7 semanas de gestación, 79.7% antes de la novena semana y solo el 4.8% ocurrieron después de la semana 12 de gestación⁽¹²⁾⁽¹³⁾. Roberts y colegas demostraron que la recurrencia de aborto es mayor cuando la pérdida previa se presentó en una edad gestacional promedio de 14 a 19 semanas, en comparación con las pérdidas que se ocurrieron de la semana 9 a la 12: 21.9% versus 11.3% respectivamente⁽¹⁴⁾. S.P. Kaandorp y colegas demostraron que la incidencia acumulada de concepción en



pacientes con aborto recurrente fue del 56% posterior a 6 meses, del 74% después de 12 meses y del 86% a los 24 meses, y de estos el 65% obtuvieron un nacido vivo⁽¹⁵⁾ con protocolo de estudio y tratamiento.

4.3. Etiología

Los estudios que se centran en la pérdida recurrente de gestación han analizado factores asociados con la genética, la edad, anticuerpos del síndrome antifosfolípidos, los defectos uterinos, trombofilias, trastornos hormonales o metabólicos, infecciones, las enfermedades auto inmunitarias, la calidad del esperma y el estilo de vida. Sin embargo hasta en la mitad de las pacientes con aborto recurrente se consideraran como idiopáticos, ya que a pesar de su estudio no se demostrará una etiología diagnóstica, a pesar de ello no se debe desalentar a estas pacientes ya que hasta un 70% lograra un embarazo a término sin someterse a tratamiento⁽¹⁶⁾⁽¹⁴⁾.

La edad materna avanzada se relaciona con una mayor tasa de pérdida de embarazos, la calidad de los ovocitos es inversamente proporcional a la edad materna. (Tabla 2). En menores de 35 años, el riesgo de pérdida gestacional es de 9 a 12%, mientras que en las mayores de 40 años se alcanza hasta un 50%⁽²⁾⁽¹⁶⁾.



Tabla 2. Tasa de antecedentes de aborto espontáneo en relación con la edad femenina

Grupo de edad (años)	Aborto espontaneo (%)
20-24	11
25-29	12
30-34	15
35-39	25
40-44	52

Fuente Marquard K, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB, D M. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. 2010;94(4):1473-7

Se debe alentar a las pacientes sin una causa detectable de PGR a continuar los intentos de embarazo, estudios prospectivos han demostrado que incluso en las mujeres de edad materna avanzada es posible lograr una tasa alta de nacimientos exitosos en los embarazos subsecuentes.

4.3.1 Factor genético

La existencia de una anomalía cromosómica en alguno de los padres se relaciona con una incidencia más alta de pérdida recurrente que entre las parejas con cariotipos normales. Aproximadamente 3 a 5% de las parejas con PRG tienen un reordenamiento cromosómico parental equilibrado (translocaciones recíprocas equilibradas y translocación Robertsonianas)⁽³⁾⁽¹⁷⁾, estas alteraciones son más comunes en las mujeres que en los hombres⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

En las mujeres mayores de 35 años la aneuploidía es la causa más común de aborto espontáneo en pacientes con aborto recurrente. Kerri Marquard y colegas demostraron que sin realizar cariotipo a los restos embrionarios en estas pérdidas hasta en el 80% de los casos se mantendrán sin explicación, sin embargo si se les realiza, el



78% tendrán un cariotipo aneuploide y tan solo el 18% de las pérdidas gestacionales continuaran sin explicación si se realiza en estudio cromosómico de los restos embrionarios⁽¹⁶⁾. El tipo más común de aneuploidía es la trisomía (60%), de las cuales la trisomía 16 representa de un 20 a 30% de éstas. La aneuploidía única más común en general es la monosomía X, que se encuentra en el 20% de todas las aneuploidías. Las trisomías que prevalecen más en los nacimientos vivos (trisomías 21, 18, 13) son las más comunes entre las pérdidas fetales tardías y las muertes fetales⁽²⁰⁾.

La inversión pericéntrica equilibrada del cromosoma 9 [inv (9)] es la inversión comúnmente encontrada en el cariotipo humano hasta en el 1% a 3% de la población normal. Hay informes que reportan una frecuencia aumentada de inv (9) en uno de los integrantes de la pareja con PRG⁽¹⁷⁾. A pesar de que la inv (9) se considera una variante normal e inofensiva, hay pocos informes sobre los resultados de embarazos siguientes en parejas con PRG cuando la paciente o su pareja poseen inv (9), por lo que se les podría comunicar que esta anomalía cromosómica no tiene influencia adversa en embarazos subsecuentes.

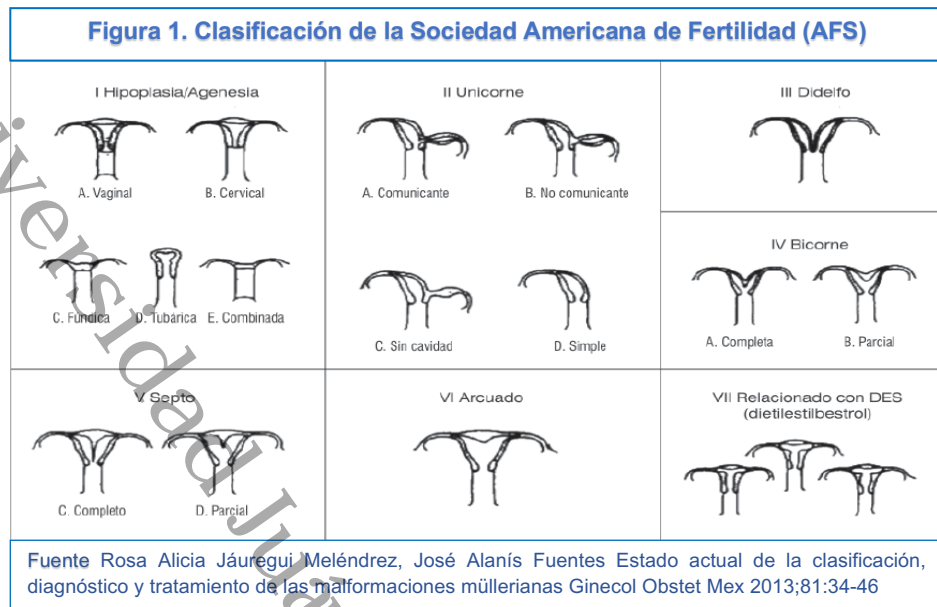
La PRG también se relaciona con trombofilia hereditaria, incluida la variación termolábil de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) esta mutación también se relaciona con hiper homocisteinemia. La enzima MTHFR juega un papel importante en la vía del metabolismo del folato y regula el grupo de folato intracelular para la síntesis y metilación del Acido Desoxirribonucleico (ADN). Sah y colaboradores



demostraron en su estudio que existe una relación significativa ($p < 0.05$) entre el número de pérdidas y el polimorfismo del gen MTHFR C677T, ya que las mujeres con más de tres abortos involuntarios tenían un riesgo mucho mayor de aborto recurrente comparadas con mujeres híper homocisteinémicas con tan solo dos abortos espontáneos⁽²¹⁾. Los resultados de este estudio muestran una asociación significativa entre el genotipo MTHFR C677T con el número de pérdidas entre las parejas con PRG y no con otras variables como la edad, el sexo y el período gestacional. El polimorfismo MTHFR C677T se observó en el grupo con PRG y se encontraron variaciones en la distribución del genotipo entre los hombres con impacto para pérdida recurrente. De acuerdo con los hallazgos de este estudio, la variante heterocigota tanto en hombres como en mujeres sugiere que la detección paterna es también esencial junto con la evaluación materna.

4.3.2 Factor uterino

Se considera que los factores uterinos pueden ser responsables del 10 al 50% de las PRG⁽¹⁾⁽¹¹⁾⁽²⁾. Aunque no se conoce su prevalencia exacta, los factores uterinos se asocian constantemente con la pérdida del embarazo en el primer y segundo trimestre, así como con otras complicaciones obstétricas, incluyendo parto prematuro, mala presentación fetal y aumento de las tasas de nacidos por cesárea. La clasificación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva de las anomalías Müllerianas se ve en la figura 1.



Las anomalías uterinas comunes asociadas con la pérdida recurrente del embarazo se enumeran en la siguiente tabla (Tabla 4)⁽²²⁾.

Tabla 4. Factores uterinos asociados a PRG

CONGENITOS	ADQUIRIDOS
Útero septado	Mioma uterino
Útero unicorno	Sinequia uterina
Útero bicorne	Pólipo endometrial
Útero didelfo	

Fuente Turocy M, X WRDX. Seminars in Perinatology Uterine factor in recurrent pregnancy loss. 2018;(646).

Turocy M. demostró que los defectos uterinos congénitos se presentan en aproximadamente 12.6% de las pacientes con pérdida recurrente de la gestación en comparación con el 4.3% de las mujeres fértiles (con un rango del 1.8% a 37.8%)⁽²²⁾. El estudio realizado por Medrano-Urbe y colaboradores en 2018 demostró una prevalencia del factor uterino en mujeres mexicanas con PRG en el 41.5%, esto ligeramente mayor a la que se reporta en la literatura mundial. Este estudio representa el primer reporte de prevalencia del factor anatómico en pacientes con pérdida



recurrente realizado a la población mexicana⁽²³⁾.

Tabla 5. Alteraciones identificadas como factor anatómico en mujeres mexicanas

Factor	No (%)
Incompetencia istmo-cervical	30 (16%)
Útero septado	22 (11.7%)
Sinequias uterinas	18 (9.6%)
Pólipo endometrial	3 (1.6%)
Útero bicorne	2 (1.1%)
Útero arcuato	1 (0.5%)
Útero didelfo	1 (0.5%)
Miomas submucosos	1 (0.5%)
Total	78 (41.5%)

Fuente Medrano-uribe FA, Magdalena M, Enrique E. Prevalencia de las alteraciones anatómicas uterinas en mujeres mexicanas con pérdida gestacional recurrente (PGR). 2016;163–6.

El útero septado es el defecto uterino mas frecuentemente asociado a perdida recurrente de la gestación (44.3%)⁽⁷⁾. Se produce por una falla en la resorción del tejido que conecta los dos conductos de Muller antes de la semana 20⁽¹⁷⁾. El útero bicorne es la segunda anomalía uterina más comúnmente asociada a PRG, reportado hasta en un 36% de las pacientes, se desarrolla por la fusión incompleta de los conductos Mullerianos que conduce a la presencia de una profunda hendidura en el miometrio del fondo uterino ⁽²³⁾, el útero arcuato se reporta como tercer causa más común dentro de los defectos uterinos congénitos (25.7%)⁽⁷⁾. Shahine L. y Lathi R. en su estudio publicado en 2015 demostraron que las anomalías uterinas congénitas están presentes en 4.3% (con un rango de 2.75% a 16.7%) de la población general de mujeres fértiles y en 12.6% (rango de 1.5% a 37.6%) de pacientes con PGR, en este estudio se produjo una alta tasa de aborto involuntario en pacientes anomalías Mullerianas: septo uterino (n = 499, pérdida del 44.3%), útero bicorne (n = 627, pérdida del 36.0%) y útero arcuato (n = 241, pérdida del 25.7%)⁽¹¹⁾.



4.3.3 Trombofilias

Los factores de trombofilia, que se definen como la predisposición a la trombosis recientemente, se han propuesto como una probable causa de PRG. La trombofilia puede ser heredada o adquirida (ver tabla 6). La trombofilia hereditaria es un factor de riesgo para trastornos reproductivos, como infertilidad, pérdida recurrente del embarazo y complicaciones obstétricas. Alrededor del 40% de los casos que presentan trombosis en población general son hereditarios⁽¹⁹⁾.

Tabla 6. Trombofilias hereditarias y adquiridas	
Heredada	Adquirida
<i>Factor V de Leiden</i>	<i>Anticuerpo anti fosfolípidos</i>
<i>Mutación G20210A gen protrombina</i>	<i>Hiperhomocisteinemia por déficit de cofactores</i>
<i>Hiperhomocisteinemia por mutaciones de CBS, MS y MTHFR</i>	<i>Cirugía y trauma</i>
<i>Disfibrinogenemia</i>	<i>Terapia de reemplazo hormonal</i>
<i>Deficiencia de proteína S</i>	<i>Anticonceptivos orales</i>
<i>Deficiencia de proteína C</i>	<i>Embarazo y puerperio</i>
<i>Deficiencia de antitrombina</i>	<i>Enfermedades mieloproliferativas</i>
<i>Fuente Ahangari N, Doosti M, Mousavifar N, Attaran M, Shahrokhzadeh S. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. 2019;777–82.</i>	

El embarazo es un estado fisiológico de hipercoagulabilidad. La fisiopatología de este estado hipercoagulable aún no se comprende del todo. Las diferentes teorías que se proponen para explicarlo incluyen el efecto hiperestrogénico durante el embarazo, la hemodilución y factores placentarios desconocidos. Al combinarlo con una trombofilia heredada o adquirida, este estado hipercoagulable puede incrementar el riesgo de trombosis, lo que lleva a la oclusión de la vasculatura placentaria y la pérdida fetal.



Mutación G1691A del gen del factor V Leiden [FVL (G1691A)].

Su prevalencia es del 1 al 15% en la población general⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾ y del 5-9% en europeos, lo que la convierte en la trombofilia congénita más común, abarcando aproximadamente el 40 a 50% de los casos. La mutación se encuentra presente en el 5,2% de los estadounidenses blancos y en el 3% de los afroamericanos. La tasa de homocigosidad, el fenotipo más grave, es aproximadamente el 1% de las personas con la mutación⁽²⁶⁾⁽²⁵⁾⁽²⁷⁾. Los portadores de la mutación FVL (G1691A) tienen un riesgo relativamente alto de PRG (1.52 a 2.02 veces mayor). Sin embargo, el riesgo absoluto de pérdida de embarazo en mujeres con la mutación FVL (G1691A) es bajo (4.2%)⁽²⁸⁾. Las mutaciones del gen FVL (G1691A) y el gen de la protrombina (G20210A) se asocian con un doble riesgo de PRG inexplicable y pérdida fetal tardía no recurrente. En general, la mutación en el gen FVL G1691A contribuye a un pequeño aumento en el riesgo de aborto espontáneo y pérdida recurrente del embarazo⁽²⁸⁾⁽¹⁹⁾.

Mutación G20210A del gen de la protrombina.

Es un defecto de coagulación del factor II en la posición del gen 20210 que se hereda de manera autosómico dominante, y se ubica en el cromosoma 11, en la posición 11β11-Q12. Es considerada como la segunda anomalía genética trombofílica más extendida⁽²⁹⁾. El factor II convierte el fibrinógeno en fibrina para formar el trombo, éste estimula la agregación plaquetaria y activa a los factores V, VIII, XIII y la proteína C, inhibiendo así la cascada de la coagulación⁽³⁰⁾. La mutación del gen de protrombina G20210A produce concentraciones elevadas de protrombina sérica en un 30% en portadores heterocigotos y en un 70% en portadores homocigotos. Su prevalencia es



del 1 al 3% en la población general, del 2 al 6% en europeos y raramente se presenta en los africanos y asiáticos. Del 1 al 2% de estos portadores permanecerán asintomáticos, el 4 al 7% presentaran eventos trombóticos, y 17% de las mujeres embarazadas que presenten la mutación desencadenaran tromboembolismo venoso durante (TEV) el embarazo⁽²⁸⁾⁽²⁵⁾. Duffett L. y Rodger M. en su estudio publicado en 2015 encontraron un OR de 2.49 para la pérdida gestacional temprana, 2.70 para PRG y 2.66 para la pérdida tardía en mujeres embarazadas con la mutación del gen G20210A de la protrombina comparadas con embarazadas sin esta forma de trombofilia congénita⁽³¹⁾.

Deficiencia de proteína C (PC).

Incluye mas de 160 mutaciones diferentes del gen de la proteína C, localizado en el cromosoma 2 (2q 13-14) que se heredan de forma autosómica dominante. La PC es un anticoagulante natural dependiente de la vitamina K sintetizado en el hígado. Cuando se activa por medio de la trombina, la PC inactiva el factor V y el factor VIII, lo que previene de la activación del factor X al limitar la conversión de protrombina a trombina y fibrinógeno a fibrina. La proteína S (PS) es un cofactor importante en el efecto inhibitorio de la PC⁽²⁸⁾⁽²⁵⁾. La prevalencia de la mutación de la PC comprende del 0.2 a 1.5% en la población general, es mas común en asiáticos y africanos y está presente en el 2.5 al 6% de los pacientes que presentan un primer episodio de TEV. No hay estudios que demuestren la asociación entre la deficiencia de PC y la pérdida temprana del embarazo, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) o



desprendimiento prematuro de placenta. La deficiencia de PC se relacionó con un mayor riesgo de abortos espontáneos durante el segundo trimestre y muerte fetal⁽²⁵⁾⁽²⁹⁾.

Deficiencia de proteína S (PS).

La PS es una glucoproteína dependiente de la vitamina K que se encuentra presente en las plaquetas y se sintetiza en el hígado y las células del endotelio. La PS forma parte del sistema anticoagulante natural al funcionar como cofactor de la PC activada en la inactivación proteolítica de los factores pro coagulantes Va y VIIIa⁽³²⁾. La deficiencia de proteína S es menos común, se encuentra una prevalencia de 0.03 a 1.3%⁽²⁷⁾⁽³¹⁾, 0.03 a 0.13% entre población blanca⁽²⁵⁾⁽²⁴⁾ y del 1.1 al 5% en pacientes con TEV. No hay estudios que hayan encontrado una asociación entre la deficiencia de proteína S y la pérdida temprana del embarazo, RCIU o desprendimiento prematuro de placenta⁽²⁵⁾. Debido a su baja prevalencia y datos limitados, no se pueden sacar conclusiones sobre el efecto de la PC y la proteína S sobre la PRG y otras complicaciones del embarazo, y se necesitan más investigaciones.

Deficiencia de antitrombina.

La glicoproteína antitrombina (AT) se sintetiza en el hígado y es el inhibidor fisiológico de la trombina y los factores de la coagulación activados, siendo uno de los reguladores en la formación de fibrina, tiene un efecto inhibitorio sobre la trombina, el proceso de transformación del fibrinógeno en fibrina y los factores de coagulación IX, X, XI, XII, VIII⁽²⁵⁾. La prevalencia de la mutación del gen AT es del 0.02 a 0.20%, se encuentra en el 0.02 a 1.15% de los europeos blancos, 2 a 5% entre los asiáticos y en



0.5 a 8.0% de los pacientes con TEV⁽²⁷⁾⁽²⁴⁾. Los datos sobre el papel de la deficiencia de AT en la pérdida fetal (aborto espontáneo y PRG) son inconsistentes. Mitriuc D. y colegas encontraron que las mujeres con deficiencia de AT-III tienen mayor riesgo de muerte embrionaria y muerte fetal, en comparación con las pacientes que no cuentan con antecedente de PRG⁽²⁹⁾.

Mutación del gen MTHFR C677T.

La Metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una de las tres enzimas involucradas en el metabolismo del ácido fólico. En la célula hepática, la MTHFR reduce los 5,10-metilendetrahidrofolatos a 5-metiltetrahidrofolatos, lo que al volver a metilar convierte la homocisteína en metionina. El gen MTHFR se encuentra en el cromosoma 1, posición 1p36. La mutación de este gen se hereda de forma autosómica recesiva, puede causar niveles elevados de homocisteína, y la homocigosidad de la mutación del gen MTHFR C677T es la causa más común de hiperhomocisteinemia⁽²⁴⁾⁽²⁷⁾. Un meta-análisis, que incluyó 26 estudios de casos y controles con 2,120 casos y 2,949 controles (1997-2005), junto con otros estudios recientes, descubrió que la mutación del gen MTHFR C677T es un factor de riesgo genético para PRG inexplicable en las poblaciones china e iraní, pero no en la población de los países europeos⁽³³⁾.

Síndrome antifosfolípido (SAF).

Es una alteración autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), y se asocia con trombosis y morbilidad en el embarazo. Los anticuerpos anticardiolipina (aCL), el anticoagulante lúpico (LA) y los anticuerpos anti-



beta 2 glucoproteína 1 (anti- β 2GP1) son los principales aPL encontrados en el SAF⁽¹⁵⁾. Aproximadamente del 5% al 20% de las pacientes con PRG darán positivo en la prueba de aPL, aunque algunos informan una incidencia tan alta como del 42%⁽¹¹⁾. La presencia de aPL se relaciona con abortos recurrentes e involuntarios en el primer trimestre, y aún más con la muerte fetal o la morbilidad del embarazo en el segundo o tercer trimestre, incluidos los asociados con la disfunción placentaria, como preeclampsia con datos de severidad y/o RCIU, que requiere el parto de un recién nacido prematuro antes de las 34 semanas de gestación⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾. Los criterios de clasificación clínica y de laboratorio para SAF se establecieron por primera vez en 1999 en Sapporo, Japón, y se modificaron en 2006 en Sydney, Australia⁽¹⁸⁾ (Ver tabla 7).

Tabla 7. Criterios diagnósticos para Síndrome antifosfolípidos

Criterios clínicos	Criterios bioquímicos
Trombosis vascular - Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños.	1. Anticuerpos anticardiolipina tipo IgG o IgM en títulos moderados o altos (≥ 40 GPL o MPL o por encima del percentil 99), en dos o más ocasiones con intervalo mínimo de 12 semanas entre la obtención de las muestras
Morbilidad obstétrica - Uno o más abortos inexplicados, con feto morfológicamente sano de más de 10 semanas de gestación. - Uno o más partos pretérmino igual o menor de 34 semanas de gestación, provocados por preeclampsia o insuficiencia placentaria severa. - Tres o más abortos recurrentes antes de las 10 semanas de gestación, en los que se han excluido causas anatómicas, hormonales y genéticas de ambos padres.	2. Anticoagulante lúpico positivo en dos o más ocasiones, con intervalo mínimo de 12 semanas entre la obtención de las muestras
	3. Anti β 2 glucoproteína-1 IgG y IgM en títulos \geq percentil 99 en dos o más ocasiones, con intervalo mínimo de 12 semanas entre la obtención de las muestras
Up To Date: Definition and etiology of recurrent pregnancy loss, 2015. SDG, semanas de gestación; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; GPL, fosfolípidos IgG; MPL, fosfolípidos IgM.	



La fisiopatología de la morbilidad obstétrica en el SAF aún no se comprende del todo. Al principio, la trombosis en la circulación placentaria se consideraba el principal mecanismo de mal pronóstico obstétrico. Sin embargo, la mayoría de los estudios posteriores no han logrado encontrar coágulos en la mayoría de las placentas de las portadoras. Por lo que, se han sugerido otras teorías, como que los aPL inducen un efecto negativo directo sobre la placentación, interfiriendo tanto en la invasión del trofoblasto como en la angiogénesis endometrial⁽³⁰⁾. La mayoría de las comorbilidades obstétricas del SAF, como la preeclampsia y el RCIU, presentan una falla del trofoblasto extraveloso para remodelar adecuadamente las arterias espirales. Como consecuencia, hay una disminución significativa del flujo sanguíneo materno hacia la placenta, provocando lesiones isquémicas, falta de nutrientes para el feto y un aumento en la velocidad del flujo sanguíneo, lo que puede dañar la placenta⁽³³⁾⁽³⁵⁾. El índice de abortos, cuando los niveles de aPL son mayor del 90% de los valores normales en la población, se estima en un 52%. Además, los pacientes con APL positivos que ya tuvieron un aborto tienen un mayor riesgo de morbilidad obstétrica en futuros embarazos⁽¹⁸⁾. Aunque los tres anticuerpos (LA, aCL y β 2GP1) están asociados con aborto espontáneo recurrente, el riesgo varía de acuerdo la positividad de los diferentes tipos de anticuerpos. Por ejemplo, la presencia de aCL se asocia con un OR del 22,6% (IC 95%) para el aborto espontáneo recurrente. La presencia de anticuerpos β 2GP1 aumenta la posibilidad de aborto espontáneo recurrente del 6,8% al 22,2% en comparación con las mujeres positivas para el LA o aC⁽³⁴⁾. Un metaanálisis del 2006 reveló una asociación entre la presencia de aCL IgG (títulos altos y bajos) y el aborto recurrente menor a 13 semanas de gestacional (OR 3.56; IC 95%). Otros estudios



sugieren que el LA circulantes es el principal factor de riesgo para pérdidas gestacionales del 1 al 25% en el primer trimestre, mientras que los estudios de prevalencia mostraron que 1 de cada 5% de estos pacientes son positivos al LA. Una cohorte de 500 mujeres con antecedentes de aborto recurrente reveló que el 9.6% eran positivos al LA, mientras que las IgG e IgM de los aCL se encontraron en el 3.3% y 2.2% de ellas, respectivamente⁽¹⁸⁾.

4.3.4 Factor inmune

Desde un panorama inmunológico, el embarazo es un fenómeno interesante. Por un lado, el feto requiere protección materna contra patógenos y por otro desarrolla tolerancia a los antígenos paternos. El interés en la inmunología del embarazo comenzó con el inicio de la era del trasplante con el análisis de los mecanismos de rechazo de trasplantes y la protección fetal natural contra dicho rechazo. Las células NK son, aparte de los linfocitos T y B, linfocitos con capacidades citotóxicas y de producción de citocinas. Distintas subpoblaciones de NK llamadas NK uterinas (uNK) están presentes en grandes cantidades en endometrio y decidua⁽³⁶⁾. Otras poblaciones de linfocitos que juegan papeles importantes en el embarazo son las células Treg y Th17. El trastorno inmune es uno de los factores etiológicos probables para la pérdida recurrente idiopática del embarazo. Tal desequilibrio se detectó en varios estudios. Liu y colegas compararon los números de linfocitos en sangre periférica de tres grupos de pacientes: pérdida gestacional recurrente espontánea sin explicación, mujeres no embarazadas fértiles y mujeres con embarazo viable confirmado. 6 muestras deciduales de pacientes con PRG espontánea sin causa fueron inmunoestudiadas y comparadas con muestras



de embarazos a culminación de forma electiva. Las mujeres que presentaban PRG espontánea sin explicación tuvieron un número significativamente mayor de células Th17. La relación Th17/Treg fue mayor en las mujeres que presentaron PRG espontánea sin explicación y en la inmunotinción de muestras deciduales de estas pacientes también se demostraron una mayor prevalencia de células Th17 en comparación con las de los casos de interrupción de embarazo de forma electiva.

Las células NK circulantes se incrementan en pacientes con abortos espontáneos tempranos recurrentes, con un aumento en la citotoxicidad de los linfocitos NK³⁷. Una relación significativa de mujeres con PRG y autoinmunidad sugieren alteraciones inmunitarias celulares, que incluyen niveles elevados de células NK, NK citotóxicas y en la relación de células Th1 / Th2. Por lo que, la presencia de autoinmunidad puede causar directamente fallas reproductivas o indirectamente funcionar como marcadores o intermediarios para una inmunidad celular inflamatoria subyacente involucrada en la PRG o fallas repetidas de implantación⁽³⁷⁾.

El papel de auto anticuerpos en la PRG solo está parcialmente determinado. Por ejemplo, en algunos casos con los aPL en donde su participación está bien establecida, a diferencia de los Anticuerpos Anti-tiroideos (que incluyen Anticuerpos Anti-Tiroglobulina [TGAb], Peroxidasa Anti-Tiroidea [TPOAb]), Anticuerpos Anti-receptor de la Hormona Estimulante de la Tiroides [TSHrAb]), los Anticuerpos Antinucleares (ANA), los Anticuerpos Anti-transglutaminasa y los Antiendomiso en los que aún se debate su participación a pesar de múltiples estudios.



Sin que existan hallazgos totalmente concluyentes, las evidencias sugieren fuertemente una posible participación de estos anticuerpos en la PRG. Sin embargo, se necesita más investigación exhaustiva para confirmar o excluir definitivamente su papel real⁽³⁸⁾.

4.3.5 Factor infeccioso

Ciertos patógenos se han encontrado en cultivos vaginales y cervicales de mujeres que presentan abortos espontáneos. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Chlamydia, listeria monocytogenes, Toxoplasma gondii, rubéola, citomegalovirus y virus del herpes son los agentes que se han identificado con mayor frecuencia. Sin embargo no hay datos contundentes de que las infecciones causen la pérdida recurrente del embarazo⁽⁴⁾⁽¹¹⁾.

4.3.6 Factor endocrino

En la evaluación de pacientes con pérdida recurrente de la gestación, a menudo se realiza una detección de endocrinopatías. Sin embargo, los datos existentes desafían la asociación entre varias endocrinopatías y la pérdida recurrente del embarazo.

- **Enfermedad tiroidea.** Se conoce que la enfermedad tiroidea mal controlada tiene repercusiones negativas en los embarazos, como parto pretermino, desprendimiento prematuro de placenta, estados hipertensivo en el embarazo, peso bajo al nacimiento,



bajo coeficiente intelectual infantil, defectos congénitos y muerte fetal. Sin embargo, el vínculo entre algunas patologías tiroideas y pérdida recurrente del embarazo es cuestionable. El hipotiroidismo subclínico es definido como TSH mayor a 2.5 mUI y tiroxina libre normal, y su asociación a mayor riesgo de PRG son contradictorios. Un estudio de Bernardi y colegas encontraron una mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico en una población con PRG del 19%, significativamente mayor que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población general de embarazadas (2 a 3%) o en la población general no embarazada (4 a 8,5%)⁽³⁹⁾. La guía de la ESHRE ha investigado el vínculo entre los anticuerpos anti-TPOAb y PRG. Informó un mayor riesgo de aborto involuntario en mujeres con pérdida recurrente con TPOAb (OR 4.22; IC 95% 0.97 - 18.44, n = 221). Encontraron que el riesgo de aborto espontáneo se incrementó en mujeres eutiroideas con PRG y TPOAb (OR 1.86; IC 95% 1.18 - 2.94, n = 2753)⁽³⁾. Mb E. y colaboradores también concluyó en su revisión de 2012 que había un mayor riesgo de aborto involuntario en mujeres con PRG y TPOAb. Por lo tanto, en base a estos datos, la ESHRE ha emitido una fuerte recomendación para el cribado tiroideo con hormona estimulante de la tiroides (TSH) y TPOAb en mujeres con pérdida recurrente de la gestación. También han recomendado que los niveles anormales de TSH y TPOAb se sigan con pruebas de T4 en estas pacientes⁽¹²⁾⁽⁴⁵⁾.

- **Resistencia a la insulina.** Se define como una respuesta biológica disminuida a las concentraciones normales de insulina. Se ha encontrado que la resistencia a la insulina es más frecuente en la población con abortos recurrentes. Craig y colegas demostraron que las mujeres no diabéticas con PRG tienen más resistencia a la



insulina que los controles no diabéticos de la misma edad en un estudio prospectivo que usa insulina en ayunas y relaciones de glucosa a insulina en ayunas (OR 3.55, IC 95% 1.40-9.01)⁽²⁷⁾. Aunque parece haber un vínculo entre la PRG y la resistencia a la insulina, ningún estudio ha aclarado si la relación entre la resistencia a la insulina y la pérdida recurrente es causal⁽¹³⁾.

- **Diabetes mellitus.** Un mayor riesgo de pérdida del embarazo se asocia con niveles anormales de glucosa. Por lo que, es importante corregir cualquier nivel anormal de glucosa central en ayunas y / o de la hemoglobina glucosilada (HgbA1c) en el período previo al embarazo para reducir los riesgos recomendados por ASRM⁽⁷⁾.

- **Trastornos de la prolactina.** La prolactina es una hormona secretada por las células lactotróficas de la glándula hipófisis anterior. Su papel en el establecimiento de embarazos precoces es controvertido, aunque algunos estudios demuestran que los niveles bajos o altos de prolactina pueden conferir un mayor riesgo de aborto espontáneo. Li y colaboradores evaluaron los niveles de prolactina en 174 pacientes con aborto recurrente 109 de estas pacientes concibieron nuevamente durante el período de estudio, y aquellos que tuvieron un aborto espontáneo en el nuevo embarazo tuvieron niveles de prolactina significativamente más bajos ($p < 0.05$, OR 0.99, IC 95% 0.97 - 0.99). Con base en este hallazgo, se llegó a la conclusión de que los niveles bajos de prolactina están asociados con la pérdida posterior del embarazo en mujeres con antecedentes de PRG. Se descubrió que un título de prolactina aumenta el riesgo de aborto espontáneo en mujeres con PRG en un ensayo



aleatorizado realizado por Hirahara y colegas⁽³⁹⁾ en el cual 46 pacientes con pérdida recurrente que tenían niveles altos de prolactina basal o 30 minutos después de la estimulación con TRH, o ambos hallazgos, fueron asignados al azar para recibir tratamiento con bromocriptina 2.5 a 5 mg / día o ningún tratamiento. Se encontraron mayores tasas de nacimientos vivos en el grupo de bromocriptina (85.7% versus 52.4%, $p < 0.05$) y mayores niveles de prolactina en aquellos pacientes con aborto espontáneo posterior (31.8 a 55.3 ng/mL), en comparación con aquellos cuyos embarazos terminaron en nacimientos vivos. (4,6 a 15,5 ng/ml, $p < 0,05$). Según estos hallazgos, los niveles normales de prolactina pueden desempeñar un papel importante en el establecimiento de embarazos tempranos⁽⁴⁰⁾. Dados los hallazgos inconsistentes en los estudio anteriores con respecto a los niveles de prolactina y su impacto en los resultados del embarazo temprano, la ESHRE recomienda no probar los niveles de prolactina en mujeres con PRG sin ninguna otra indicación clínica para la prueba⁽³⁾.

- **Deficiencia de la fase lútea (LPD)** se refiere a la exposición insuficiente de progesterona para permitir una implantación y el crecimiento normal del embrión. Existe controversia con respecto a la relevancia clínica de esta afección, en parte debido a la dificultad para definirla. A pesar de estos obstáculos, hay varios estudios que analizan la relación entre la PRG y la deficiencia en la fase lútea. Un estudio prospectivo de 197 pacientes con tres abortos espontáneos euploides consecutivos en el primer trimestre reveló que en el 19.7% de ellos tenían una deficiencia en la fase lútea, definida por dos biopsias endometriales en la fase lútea con un retraso de la maduración mayor o igual



a tres días. Sin embargo la deficiencia en la fase lútea no ha sido predictor de futuros abortos espontáneos en pacientes con pérdida gestacional recurrente⁽⁴¹⁾.

4.3.7 Factor masculino

Debido a que el hombre aporta el 50% del ADN al embrión, no es sorprendente que los factores paternos también puedan contribuir a la pérdida del embarazo⁽⁴²⁾. Los parámetros estándar del semen, incluida la morfología de los espermatozoides, no parecen predecir la pérdida recurrente de embarazo⁽³⁾. Sin embargo, las investigaciones sobre PRG se centran principalmente en factores maternos, las contribuciones masculinas han sido en gran parte no examinadas y siguen siendo poco conocidas.

4.4. Diagnóstico

La evaluación de PRG puede proceder después de dos pérdidas clínicas consecutivas de embarazo. se centra en la detección de factores genéticos y el síndrome antifosfolípidos, la evaluación de la anatomía uterina, los factores hormonales y metabólicos y las variables de estilo de vida⁽⁴⁾. Basados en las guías recientes de la ASRM y la ESHRE, se estableció un consenso de que la evaluación de la pérdida recurrente de la gestación debería incluir una historia completa, ciertas pruebas bioquímicas endocrinas, revisión anatómica de la cavidad uterina y pruebas de anticuerpos antifosfolípidos (Tabla 8)⁽⁷⁾.



TABLA 8 Resumen de todas las pruebas de diagnóstico basadas en la evidencia con respecto a la evaluación de PGR de acuerdo con las guías ESHRE (2017) y ASRM (2013).

		Guía ASRM	Guía ESHRE
Factores genéticos	<i>Análisis del producto de la concepción</i>	<i>No recomendado</i>	<i>No recomendado</i>
	<i>Cariotipo en padres</i>	<i>Recomendado para descartar una translocación recíproca y Robertsoniana equilibrada</i>	<i>No recomendado</i>
Factores autoinmunes (síndrome antifosfolípido)		<i>LA, anticuerpos IgG e IgM aCL, anticuerpos IgG e IgM aβ2GP1</i>	<i>LA, anticuerpos IgG e IgM aCL</i>
Factores anatómicos		<i>HSG, SHG</i>	<i>HSG, SHG o USG 3D endovaginal</i>
Trombofilia hereditaria		<i>Solo se recomienda en presencia de antecedentes personales de trombosis y / o antecedentes familiares fuertes de trombosis</i>	<i>Solo se recomienda en el contexto de la investigación, o en mujeres con factores de riesgo adicionales de trombofilia.</i>
Factor hormonal y metabólico	<i>Alteración tiroidea, diabetes e hiperprolactinemia</i>	<i>TSH, HbA1c, y Prolactina</i>	<i>Se recomienda la detección de tiroides (TSH y TPO-Ab)</i>
	<i>Niveles de Vit D</i>	<i>No abordado</i>	<i>No se recomienda la evaluación de Síndrome de ovario poliquístico (SOP), insulina en ayunas y glucosa en ayunas.</i>
	<i>Estudios de reserva ovárica (Día 3 FSH y HAM)</i>	<i>No recomendado</i>	<i>Pruebas de prolactina no recomendadas en ausencia de síntomas clínicos (oligo / amenorrea, galactorrea)</i>
	<i>Deficiencia de la fase lútea</i>	<i>No recomendado</i>	<i>Niveles de vitamina D recomendados, no recomendados</i>
Causas infecciosas		<i>No recomendado</i>	<i>No recomendado</i>
Factores masculinos (fragmentación del ADN espermático)		<i>No recomendado</i>	<i>No recomendado</i>
Factores aloinmunes (HLA, anti-HY, prueba de citoquinas y asesinas naturales)		<i>No recomendado</i>	<i>No recomendado</i>
Modificaciones del estilo de vida (consumo de tabaco, consumo de alcohol, obesidad)		<i>Recomendado</i>	<i>Recomendado</i>

Abreviaturas: LA, anticoagulante lupico; aCL, anticardiolipina; aβ2GP1, anti-β2-glicoproteína 1; HLA, antígenos leucocitarios humanos; HSG, histerosalpingografía; SHG, sonohisterografía; TPO-Ab, anticuerpos peroxidasa antitiroidea; TSH, hormona estimulante de la tiroides; CGH, hibridación genómica comparativa; SOP, síndrome de ovario poliquístico.



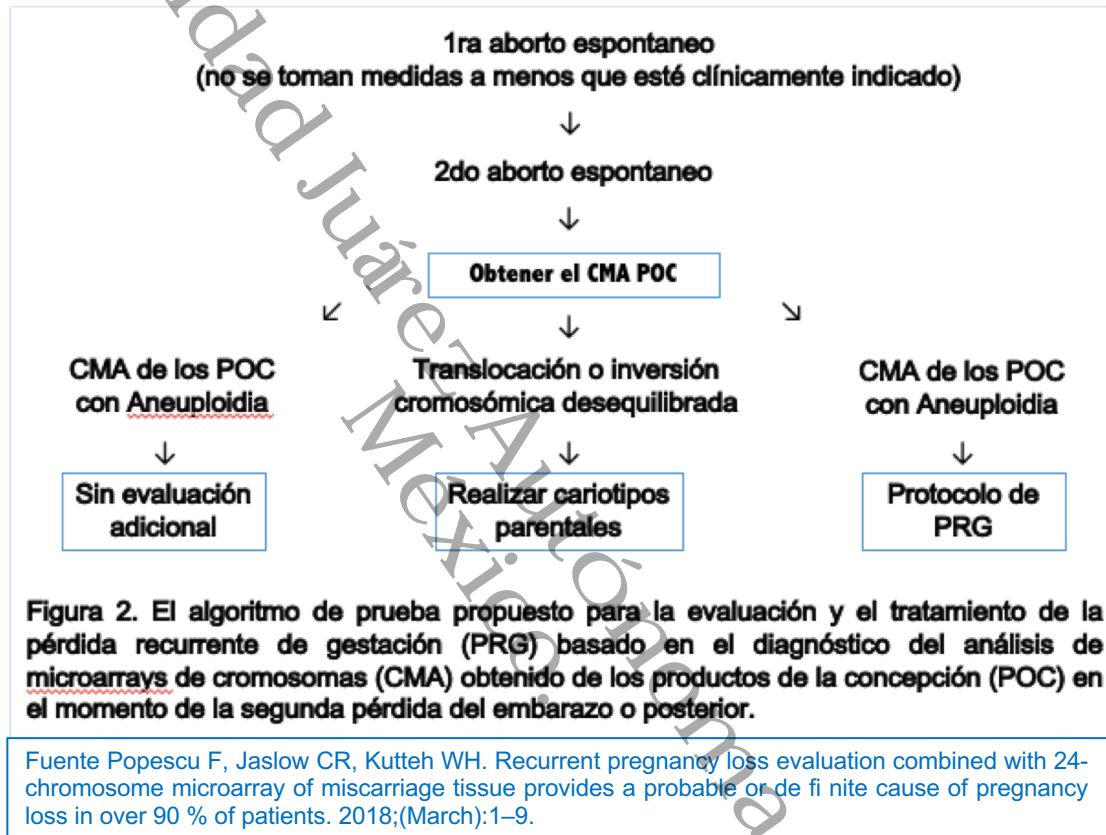
4.4.1 Factor genético

En la evaluación de la PRG, los padres deben someterse a un cariotipo periférico para detectar cualquier desequilibrio cromosómico o anomalías estructurales⁽⁴⁾. El asesoramiento genético es importante cuando se reconoce un factor genético estructural. Cuando una de las parejas tiene una anomalía genética estructural, las pruebas genéticas de pre implantación (PGD), la amniocentesis o el muestreo de vellosidades coriónicas son alternativas para detectar la anomalía genética en la descendencia⁽¹¹⁾.

La evaluación genética de los POC es de utilidad en la valoración de abortos espontáneos recurrentes para fines de diagnóstico y pronóstico⁽⁴³⁾. Los POC se han evaluado mediante análisis cariotípicos de rutina, cultivo celular, cariotipo con banda G e hibridación fluorescente in situ (FISH), pero estas técnicas están limitadas por altas proporciones de falla del cultivo celular y contaminación celular materna del espécimen. Por lo tanto, la técnica de microarrays de SNP (polimorfismo de un solo nucleótido) ha revolucionado la forma en que se evalúan los POC, a través de la amplificación del ADN, eliminando la posibilidad de contaminación materna. El uso de la técnica SNP demostró un aumento en el potencial de identificación de aneuploidía en pacientes con translocaciones cromosómicas recíprocas conocidas⁽⁷⁾.

Sin embargo, la guía de la ESHRE no recomienda el cariotipo rutinario de los padres, pero indica que la decisión debe basarse en una evaluación individual. La ESHRE no recomienda el uso de ninguna prueba genética en POC en pacientes con

abortos recurrentes, ni recomiendan el uso de PGD para la PRG⁽³⁾. Popescu y colegas han propuesto un nuevo algoritmo para el estudio y manejo de la PRG basado en resultados de las pruebas genéticas de los productos de la concepción en el momento de la segunda pérdida o la posterior pérdida del embarazo⁽⁴³⁾ (Fig. 2)



De acuerdo con este algoritmo, si los resultados de las pruebas genéticas del POC son aneuploides, no se recomienda ninguna evaluación o tratamiento adicional. Si se identifica una translocación o inversión cromosómica desequilibrada en el tejido del aborto, se deben realizar cariotipos parentales, así como asesoramiento genético, y puede justificarse un diagnóstico genético preimplantacional (Dahdouh et al., 2015). Si se descubre que el tejido de un aborto espontáneo es cromosómicamente normal



(euploide) y se ha descartado la contaminación de las células maternas, entonces se recomienda un estudio completo de acuerdo a las guías de la ASRM para PRG porque se desconoce la causa de la pérdida del embarazo. La combinación de una evaluación genética en tejido de aborto espontáneo con una evaluación basada en evidencia para PRG proporcionará una causa probable o definitiva en más del 90% de todos los abortos espontáneos.

4.4.2 Factor uterino

Las opciones para la evaluación uterina incluyen Histerosalpingografía (HSG), histeroscopia, Sonohisterografía y con ultrasonido 3D o resonancia magnética. La elección dependerá del acceso y disponibilidad para cada médico y paciente. El estándar de oro para la evaluación de la cavidad uterina es la histeroscopia diagnóstica⁽¹¹⁾. La resonancia magnética no se recomienda como de primera opción diagnóstica para la evaluación de los defectos uterinos en pacientes con PRG, sin embargo puede ser usado cuando no se disponga de ultrasonido en 3D (USG 3D)⁽³⁾.

4.4.3 Trombofilias:

Las guías de la ASRM y la ESHRE solo recomiendan el cribado para trombofilias en los pacientes con antecedentes personales o familiares fuertes de tromboembolismo venoso y / o factores de riesgo adicionales para trombofilias. Por lo tanto, su cribado de rutina no está respaldado por el momento⁽³⁾⁽⁴⁾. Las recomendaciones más recientes del grupo de consenso de antifosfolípidos enumeran varios eventos clínicos que deberían justificar la prueba de aPL (Ver tabla 7). Ese grupo llegó a la conclusión de que la



prueba de aPL está indicada en el contexto de tres o más abortos espontáneos inexplicables antes de la décima semana de gestación cuando se han excluido las anomalías anatómicas y hormonales maternas y las causas cromosómicas maternas y paternas. Una sola pérdida inexplicable de un feto morfológicamente normal en o después de las 10 semanas de gestación también se considera que justifica la prueba de aPL.

4.4.4 Factor inmune

Los estudios que investigan la asociación de PRG con la tipificación de HLA, factores embriotóxicos, los polimorfismos de HLA-G, los anticuerpos anti paternos, los perfiles de citocinas deciduales y las células NK han sido inconsistentes y no reproducibles⁽¹¹⁾. Tanto la guía de la ASRM como la de la ESHRE aconsejan que no se recomiende la detección de estas pruebas, y se necesita más investigación antes de recomendar cualquier tratamiento⁽³⁾⁽⁴⁾.

4.4.5 Factor infeccioso

No hay indicaciones claras para realizar pruebas de rutina para la detección de Mycoplasma hominis, Clamidia, Listeria monocytogenes, Ureaplasma urealyticum, Toxoplasma gondii, rubéola, citomegalovirus, virus del herpes y otros en la evaluación de pacientes con PRG ya que aún no se han demostrado como patógenos causantes, y por lo tanto no se recomienda su detección sistemática⁽⁴⁾.



4.4.6 Factor endocrino

Se recomienda el cribado tiroideo con TSH y los TPOAb) en mujeres con PRG (Rao et al., 2008; van den Boogaard et al., 2011)⁽³⁾. Los niveles anormales de la TSH y los anti TPOAb deben ser seguidos por pruebas de tiroxina (T4) en mujeres con PRG (van den Boogaard et al., 2011; Lazarus et al., 2014)⁽³⁾. La evaluación SOP, la insulina y la glucosa en ayunas no se recomiendan en mujeres con PRG para mejorar el pronóstico del próximo embarazo (Rai et al., 2000; Craig et al., 2002; Wang et al., 2011; Maryam et al. al., 2012; Chakraborty et al., 2013; Ispasoiu et al., 2013; Kazerooni et al., 2013)⁽³⁾.

4.4.7 Factor masculino

En la pareja masculina, se sugiere evaluar los factores de estilo de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, patrón de ejercicio y peso corporal)⁽³⁾. La evaluación de la fragmentación del ADN espermático en parejas con PRG puede considerarse con fines explicativos, con base en evidencia indirecta (Robinson y colegas 2012). Tanto la ASRM como la ESHRE indican que no hay evidencia que respalde la detección sistemática del índice de fragmentación del ADN en parejas con PRG y se necesitan más estudios sobre los beneficios potenciales de la terapia antioxidante⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾. En base a la literatura actual que se sostiene en estudios recientes que existen pautas diagnósticas que se resumen en la tabla 9.



Tabla 9. Etiologías de pérdida recurrente del embarazo y pruebas recomendadas para el diagnóstico²

Factor uterino	Ultrasonido en 3d, Sonohisterografía, Histerosalpingografía, Histeroscopia, Resonancia magnética
SAF	aCL, Anti- β 2GPI, Anticoagulante lúpico
Factor endocrino	TSH, Prolactina, Glucosa central o HbA1c.
Factor Genético	Cariotipo del producto de la concepción, Cariotipo parental.
Factores ambientales	Investigar sobre tabaquismo, uso de drogas, alcoholismo o consumo de cafeína.
Otros:	
- Deficiencia de fase lútea	- Determinación de progesterona en fase lútea, biopsia endometrial.
- Infecciones	- Cultivos.
- Factor masculino	- Fragmentación de ADN en esperma.

Nota: Anti- β 2GPI: anti- β 2 glicoproteína-I.

Abreviaturas: aCL, anticardiolipina; 3D, tridimensional.

Fuente Hachem H El, Crepoux V, May-panloup P, Descamps P, Legendre G. Recurrent pregnancy loss : current perspectives. 2017;331-45.

4.5. Tratamiento

4.5.1 Factor genético

Todas las parejas con resultados de un cariotipo fetal o parental anormal pueden ser informadas sobre las posibles opciones de tratamiento disponibles, incluidas sus ventajas y desventajas. Las opciones de tratamiento incluyen el diagnóstico genético preimplantacional para la translocación específica, con la transferencia de embriones no afectados, o el uso de gametos de donantes⁽⁴⁾.



4.5.2 Factor uterino

La corrección del útero septado puede tener efectos beneficiosos ($n = 366$, tasa de nacimientos vivos de 83.2%, rango de 77.4% a 90.9%) y debe considerarse en mujeres con PRG. La principal limitación de estos datos es la falta de ensayos terapéuticos controlados aleatorios⁽⁴⁾. Se debe considerar la extirpación histeroscópica del tabique ya que se ha demostrado que las tasas de nacimientos vivos pueden mejorar hasta el 90.9%⁽⁷⁾. El manejo clínico de los pacientes con pérdida de embarazo con síndrome de Asherman y / o sinéquias intrauterina, miomas y pólipos uterinos también es controvertido, y existe una evidencia concluyente de que el tratamiento quirúrgico reduce el riesgo de pérdida del embarazo. Debido a que los ensayos aleatorios en esta área son deficientes y difíciles de realizar, el consenso general es que se debe considerar la corrección quirúrgica de los defectos significativos de la cavidad uterina.

4.5.3 Trombofilias

La combinación de heparina no fraccionada dos veces al día y aspirina en dosis bajas parece otorgar un beneficio significativo en las embarazadas con aPL y pérdida recurrente de embarazo. La eficacia comparable de la heparina de bajo peso molecular no se ha establecido⁽³⁾. El tratamiento del SAF establecido consiste en dosis bajas de aspirina (generalmente 81 mg diarios) y heparina (generalmente 5000 unidades por inyección subcutánea dos veces al día) comenzando al contar con una prueba de embarazo positiva⁽¹¹⁾. La evidencia más fuerte para tratar el APS es un nacimiento vivo, tasa de 74.3% en pacientes tratados ($n = 70$) con aspirina y heparina en comparación con 42.9% ($n = 70$) con aspirina sola⁽⁴⁴⁾. La heparina de bajo peso molecular no se ha



establecido como una alternativa efectiva⁽⁴⁵⁾. La administración de prednisona no mejora los resultados y puede estar asociada con un mayor riesgo de hipertensión gestacional y diabetes gestacional⁽⁴⁶⁾.

4.5.4 Factor inmune

Ningún biomarcador inmunológico, a excepción de los anticuerpos antifosfolípidos en títulos altos, pueden tomarse en cuenta en pacientes con PGR para iniciar tratamientos inmunológicos específicos⁽³⁾. La evidencia procedente de ensayos ya realizados muestra resultados prometedores para el tratamiento de la pérdida inmune recurrente del embarazo. Las terapias más exitosas parecen ser el uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIG), terapia de linfocitos paternos y combinación de corticosteroides + dosis bajas de ácido acetilsalicílico + heparina no fraccionada, factor estimulante de colonia de granulocitos (GM-CSF) y dosis bajas de aspirina + heparina de bajo peso molecular⁽³⁶⁾.

La vitamina D (VD) suprime la citotoxicidad de las células NK mediante la disminución de la conjugación con las células diana, la polarización de la perforina y la secreción de citocinas pro inflamatoria. El efecto de la VD en el cambio de tipo 2 en las células NK es a través de la vía TLR4 / NF-kB. Por lo tanto, es posible que los niveles apropiados de VD y suplementos de VD puedan tener un papel fundamental para mantener y tener éxito en el embarazo temprano⁽³⁷⁾.



4.5.5 Factor infeccioso

Debido a la falta de estudios prospectivos que relacionen cualquier agente infeccioso a la pérdida recurrente de la gestación, ningún uso de antibióticos no está respaldado por la evidencia⁽⁴⁾⁽¹¹⁾.

4.5.6 Factor endocrino

Un mayor riesgo de pérdida del embarazo se asocia con niveles anormales de glucosa. Por lo tanto, es importante corregir cualquier nivel alto de glucosa en sangre en ayunas y / o hemoglobina A1C (HgbA1c) en el período previo a la concepción para reducir los riesgos según lo recomendado por la ASRM⁽⁷⁾. Se recomienda la administración de levotiroxina a una dosis de 25 a 50 mg / día para mantener los niveles de TSH por debajo de 2.5 mUI / ml en el primer trimestre⁽¹²⁾.

La hiperprolactinemia se ha asociado con PRG a través de alteraciones en la foliculogénesis, maduración de ovocitos y fase lútea más corta. El tratamiento con bromocriptina produce un aumento del 30% en la tasa de nacimientos vivos (52.4% y 85.7%) en comparación con las mujeres no tratadas⁽⁴⁰⁾.

4.5.7 Factor masculino

Se debe informar a las parejas con PRG que el tabaquismo, el consumo de alcohol, la obesidad y el ejercicio excesivo podrían tener un impacto negativo en sus posibilidades de lograr nacidos vivos y, por lo tanto, se recomienda dejar de fumar, tener un peso corporal normal, un consumo limitado de alcohol y un patrón de ejercicio



normal⁽³⁾. Un único ensayo controlado aleatorio mostró mejores tasas de nacimientos vivos posteriores después de la varicocelectomía en parejas con PRG cuando la pareja masculina tiene un varicocele significativo⁽⁴⁷⁾.

La tabla 10 resume las pautas de tratamiento en base a las etiologías más frecuentes para mejorar la tasa de recién nacido vivo en casa.

Tabla 10. Etiologías de pérdida recurrente del embarazo y opciones de tratamiento²

<i>Factor uterino</i>	Resección del septo por histeroscopia. Miomectomía, resección de pólipos por histeroscopia, adherenciólisis
<i>SAF</i>	Heparina + Aspirina
<i>Factor endocrino</i>	Levotiroxina, bromocriptina, control glucémico (pérdida de peso, nutricional, metformina)
<i>Factor Genético</i>	Consejo genético, cribado preimplantacional
<i>Factores ambientales (uso de drogas, tabaquismo, consumo excesivo de cafeína)</i>	Eliminar toxicomanías
<i>Otros:</i>	
<i>Deficiencia de fase lútea</i>	Suplementación con progesterona
<i>Infecciones</i>	Tratamiento antibiótico de elección
<i>Factor masculino</i>	Modificaciones del estilo de vida, multivitamínicos, donador de esperma.

Fuente Hachem H El, Crepau V, May-panloup P, Descamps P, Legendre G. Recurrent pregnancy loss : current perspectives. 2017;331-45.



5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia y etiología de PRG en las pacientes que acuden a la clínica de Biología de la Reproducción (BR) en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer (HRAEM), Tabasco.

5.2 Objetivos específicos

1. Describir los principales antecedentes clínicos de las pacientes con PRG de la clínica de BR del HRAEM, Tabasco.
2. Establecer la etiología de PRG en las pacientes que acuden a la clínica de BR del HRAEM, Tabasco.



6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Tipo de estudio.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal realizado en las pacientes con diagnóstico de PRG que acudieron a la clínica de BR en el HRAEM, Tabasco durante el periodo del 1ro de enero del año 2017 al 30 de junio de 2019.

6.2. Universo y muestra.

El universo estuvo conformado por 75 pacientes registradas en el Sistema Nacional de información Básica en Salud de la consulta de BR en el HRAEM en Villahermosa, Tabasco. Se seleccionaron únicamente 44 expedientes los cuales cumplieron con los criterios de inclusión.

6.3. Unidad de análisis

Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de Perdida Recurrente de la Gestación pertenecientes a la clínica de BR en el HRAEM, Tabasco en el periodo del 1º de enero del año 2017 al 30 de junio de 2019.



6.4. Variables a investigar

Las variables a estudiar las dividimos en los siguientes grupos:

a) Variables maternas

- Edad materna
- Peso
- Talla
- IMC materno
- Antecedente de trombofilia
- Enfermedad autoinmune (SAF)
- Enfermedad endocrina
- Factor uterino
- Factor genético (cariotipo materno)
- Presencia de infección en cultivo de exudado vaginal o panel TORCH

b) Variables obstétricas

- Gestas
- Partos
- Cesáreas
- Abortos
- Edad gestacional del aborto
- Pérdida gestacional consecutiva o no consecutiva
- Evaluación del POC

c) Variables paternas



- Edad paterna
- Factor masculino
- Factor genético (cariotipo paterno)

6.5. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que asistieron a consulta en la clínica de BR en el HRAEM, Tabasco con antecedente de dos o más abortos previos, del 1º y 2º trimestre, consecutivos o no consecutivos.
- Pacientes con expediente clínico completo y legible.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con expediente clínico incompleto
- Pacientes con PRG que no pertenezcan a la clínica de BR del HRAEM, Tabasco

6.6. Técnica de recolección de la información

6.6.1. Fuentes de información

Para la obtención de los datos se diseñó un instrumento denominado “Hoja de captura de datos” donde se registró la información del expediente clínico de la paciente con diagnóstico de Perdida Recurrente de la Gestación.



Se solicitó al departamento de estadística la revisión de la base de datos del Sistema nacional de información Básica en salud (SINBA), del hospital Regional de alta Especialidad de la mujer Tabasco.

6.6.2. Técnica de recolección de datos

Una vez emitida la “Hoja de captura de pacientes” se solicitó al departamento de Archivo Clínico del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer los expedientes seleccionados y se analizaron únicamente aquellos que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio.

6.7. Procesamiento y análisis de la información

Los datos se procesaron con el programa estadístico estadística Statistical Package for the Social Sciences versión 20.0 (SPSS v20.0). Para el estudio descriptivo se utilizó media con desviación estándar para variables cuantitativas continuas y frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentaje para las cualitativas.

Para calcular la prevalencia se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{Total de mujeres con diagnóstico de PRG}}{\text{Total de mujeres atendidas en la CE de BRH}} \times 100\%$$



6.8. Consideraciones éticas

Esta investigación no expone la integridad física del paciente ya que la información necesaria se obtuvo de sus respectivos expedientes clínicos. Al revisar los expedientes clínicos no se puso en duda la capacidad ni la ética profesional de los médicos involucrados en la atención de las pacientes incluidas en el estudio.

Para la realización de esta investigación se solicitó la autorización al comité de ética en investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer. Y se acata al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Es una investigación de riesgo tipo I, ya que se trata de un estudio retrospectivo de revisión de expedientes.



7. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, comprendido entre el 1° de enero de 2017 y el 30 de junio de 2019 se atendieron en la clínica de BR en el HRAEM, Tabasco un total de 1,257 pacientes; de éstas, 75 fueron diagnosticadas como pérdida recurrente de la gestación, con lo que se calculó una prevalencia de 6%. Para objetivos del estudio se utilizaron 44 expedientes de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

7.1. Características principales de la población.

La edad media de las pacientes fue de 29.3 años +/- 5.2 años, con una edad mínima de 21 años y una máxima de 41 años, presentaron una media de peso de 72.8 kilogramos +/- 15.4 kg; con un peso mínimo de 38 kg y un máximo de 120 kg. El índice de masa corporal (IMC) presentó una media de 29.7 kg/mt² +/- 5.3 kg/mt², se observó un IMC mínimo de 21.3 kg/mt² y un máximo de 46.8 kg/mt² (Cuadro 1)

CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS MUJERES

	EDAD (Años)	PESO (Kg)	TALLA (Mts)	IMC (kg/mt ²)
<i>Media</i>	29.31	72.80	1.55	29.75
<i>Desviación standard</i>	5.21	15.45	0.05	5.35
<i>Mínimo</i>	21	38.00	1.44	21.3
<i>Máximo</i>	41	120	1.67	46.8

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG

La media del número de gestaciones en las pacientes fue de 2.7 +/- 0.75, con un mínimo de dos gestaciones y un máximo de cinco; la paridad de 1.1 +/- 0.36 con



un mínimo de un parto y un máximo de dos partos. El promedio de abortos por paciente fue de 2.25 +/- 0.61 con un mínimo de dos abortos y un máximo de cuatro de los cuales todos ocurrieron de forma consecutiva (Cuadro 2).

CUADRO 2. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

	GESTAS	PARAS	CESAREAS	ABORTOS
	n=44	n=14	n=4	n=44
Media	2.72	1.14	1	2.29
Desviación standard	0.75	0.36	0	0.55
Mínimo	2	1	1	2
Máximo	5	2	1	4

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG

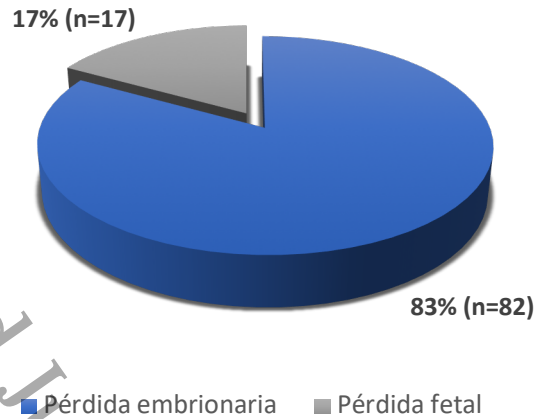
El 75% (n = 33) de las pacientes presentaron dos abortos, 20.5% (n = 9) presentó tres abortos y en sólo un 4.5% (n = 2) presentó cuatro abortos (Cuadro 3). Se contabilizó un total de 99 abortos en las 44 pacientes, un 83% (n = 82) fueron embrionarias y un 17% (n = 17) pérdidas fetales (Gráfico 1).

CUADRO 3 NUMERO DE ABORTOS

No. De abortos	Frecuencia	Porcentaje
2	33	75%
3	9	20.5%
4	2	4.5%
Total	n=44	100%

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG

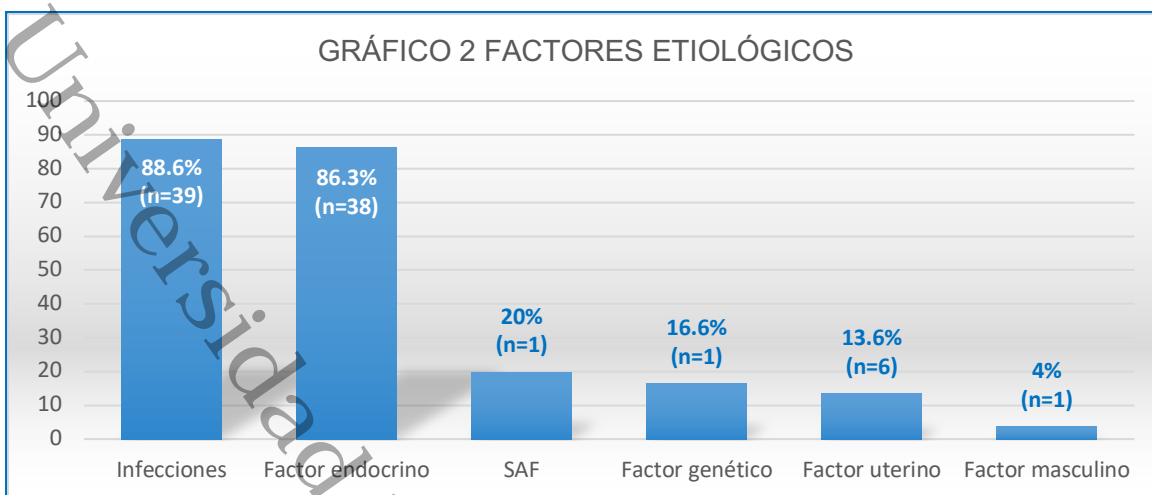
Gráfico 1 Edad gestacional de los abortos



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG

7.2. Factores etiológicos

El 84% (n = 38) de las pacientes presentó por lo menos una alteración endocrina, 86.3% (n = 39) reportó uno o más agentes infecciosos en el cultivo de exudado vaginal o panel de TORCH, en 13.6% (n = 6) de las pacientes se encontró un factor uterino estructural (dos sinequias uterina, un útero unicornne, un útero septado, una miomatosis uterina y una incompetencia istmocervical), 2.3% (n = 1) mostró factor genético alterado y en el 2.3% (n = 1) restante se diagnosticó síndrome anti-fosfolípidos. En cuanto al factor masculino solo un caso (2.3%) presentó alteración importante de los parámetros seminales reportado como oligoastenoteratozoospermia (Gráfico 2).



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG

- **Factor genético:**

Se realizó cariotipo en sangre periférica en seis pacientes (13.6%), tres de ellas fueron evaluadas en conjunto con su pareja, y sólo una paciente (16.6%) presentó alteración (reportado como un 46XX Stellite Stalk). Los varones evaluados reportaron cariotipos normales. No se realizó la evaluación genética de ningún producto de la concepción (Cuadros 4 y 5).

CUADRO 4. CARIOTIPO MATERNO

	Frecuencia	Porcentaje
Cariotipos realizados	6	13.6%
Cariotipos 46XX	5	83.3%
46XX Stellite Stalk	1	16.6%
Sin cariotipo	38	86.3%

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG



CUADRO 5. CARIOTIPO PATERNO

	Frecuencia	Porcentaje
Cariotipos realizados	6	13.6%
Cariotipo 46XY	3	50%
No se tiene documentado cariotipo paterno	3	50%
Sin cariotipo	41	93.2%

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG

- Factor uterino:

Se identificó alguna alteración uterina en seis pacientes (13.6%). Dos pacientes (4.5%) presentaron sinequia uterina, en dos mujeres se identificó un defecto mülleriano (4.5%), en una paciente (2.3%) se realizó miomectomía por presencia de miomatosis múltiple y se encontró un caso (2.3%) de incompetencia istmocervical (Cuadro 6).

CUADRO 6. FACTOR UTERINO

	Frecuencia	Porcentaje
Sinequias	2	4.5%
Anomalías Mullerianas	2	4.5%
Miomatosis	1	2.3%
Incompetencia itsmocervical	1	2.3%
Sin alteración	38	86.4%
Total	n=44	100%

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG



- Trombofilias:

No se realizó ninguna prueba diagnóstica para trombofilia, pero si se documentó una paciente (20%) con Síndrome anti-fosfolípidos por antecedente de tres abortos del primer trimestre y prueba serológica positiva (anticuerpos anti cardiolipina) (Cuadro 7 y 8)

CUADRO 7. SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS

	Frecuencia	Porcentaje
Realizados	5	11.3 %
Positivo	1	20 %
Negativos	4	80 %

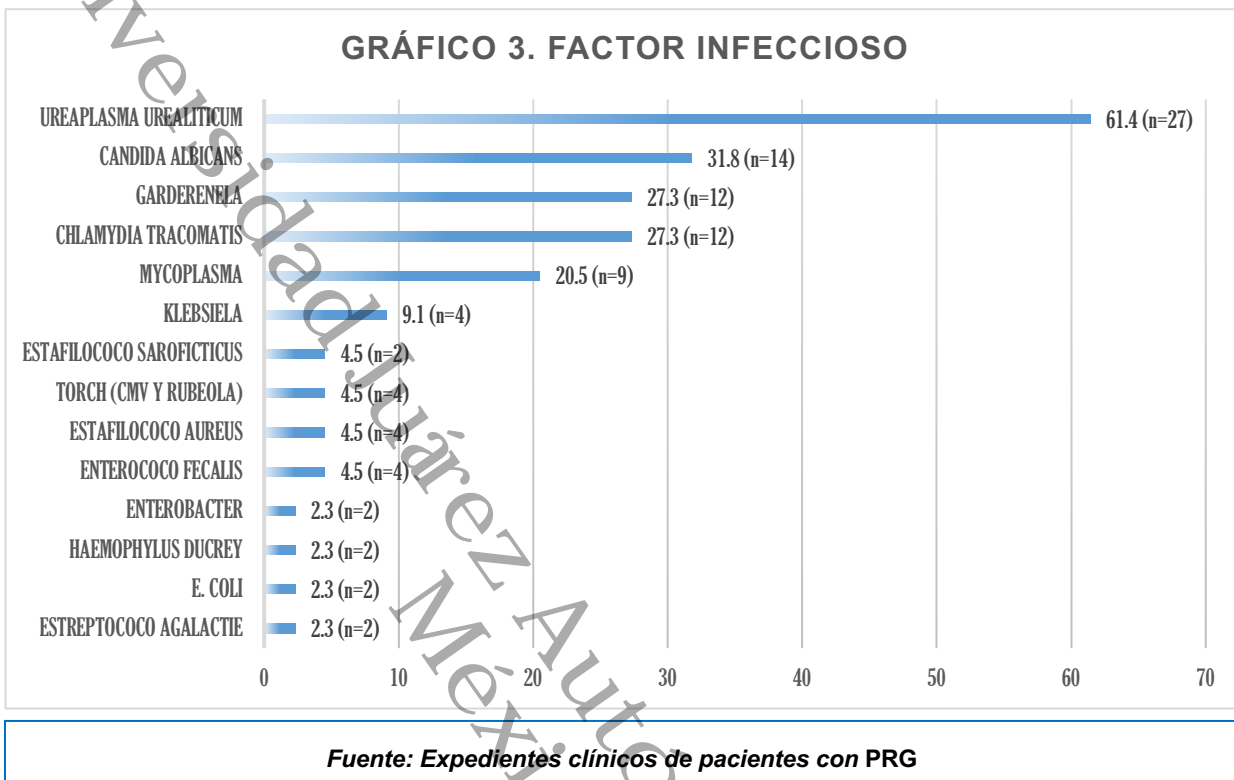
Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG

- Factor infeccioso

En 88.6% (n = 39) de las pacientes se aisló al menos un agente infeccioso en el cultivo de exudado vaginal, se presentaron en orden descendiente de frecuencia las siguientes bacterias: Ureaplasma Urealitycum en 61.4% (n = 27), Cándida albicans 31.8% (n = 14), la Gardnerella y Chlamydia Tracomatis se presentaron en igual número de pacientes representando un 27.3% (n = 12), Klebsiella 9.1% (n = 4), tanto el Estafilococo Saprophyticus como el Estafilococo Aureus se aislaron en 4.5% (n = 2) de las pacientes y finalmente se presentaron con igual frecuencia en una paciente (2.3%) el Enterococo Fecalis, Enterobacter, Haemophylus ducrei, E. Coli y Estreptococo agalactie. En dos

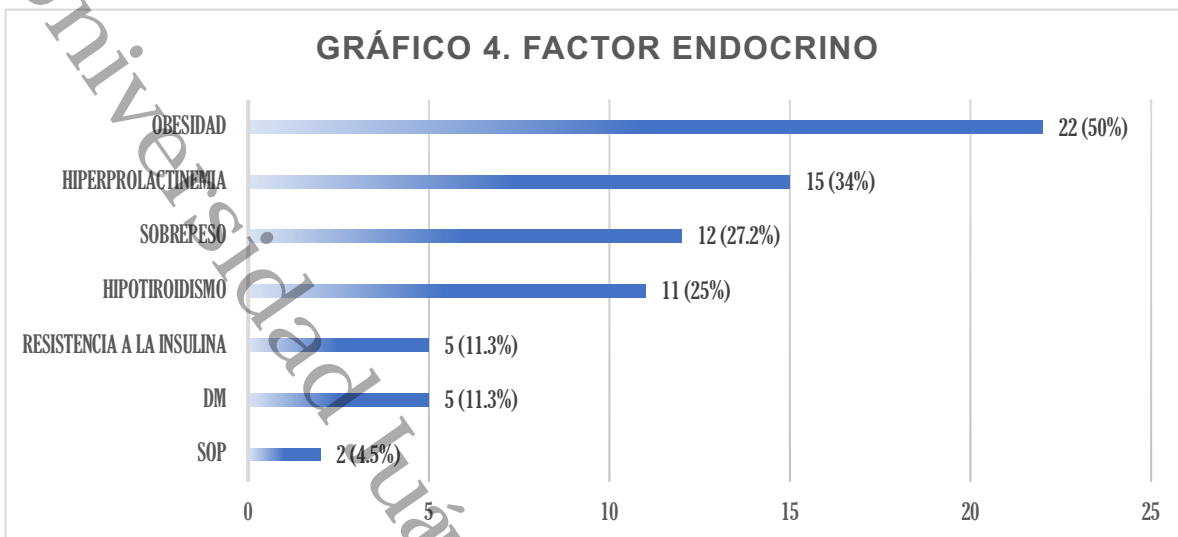


pacientes (4.5 %) se encontró un panel viral de TORCH positivo para CMV y Rubéola como se demuestra en el Gráfico 3.



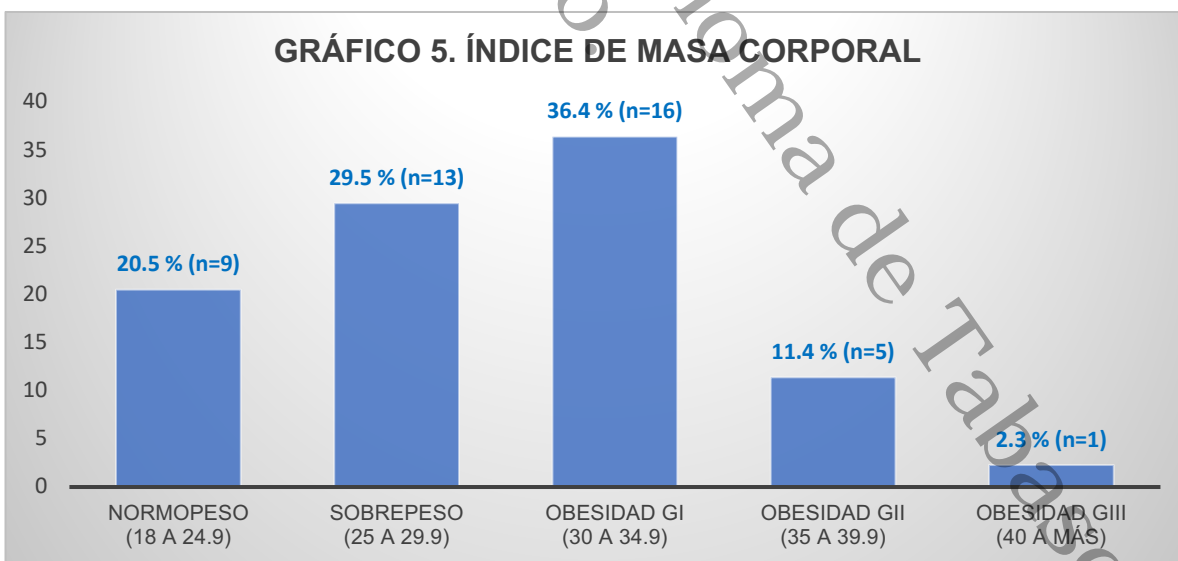
- Factor endocrino:

La mitad de las pacientes presentó obesidad, en 34% (n = 15) se encontró aumento de las concentraciones séricas de prolactina, 27.2 % (n = 12) mostró sobrepeso, en 25% (n = 11) se identificó cifras elevadas de TSH, se clasificó como Hipotiroidismo subclínico a 10 pacientes e Hipotiroidismo manifiesto a una paciente. En el prospecto de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos un 11.3% (n = 5) mostró resistencia a la insulina, 11.3% (n = 5) diabetes mellitus tipo 2. El síndrome de ovario poliquístico se presentó en 4.5% (n = 2) de las pacientes. (Gráfico 4).



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG

La elevación del IMC fue un factor preponderante, un 79.5% (n = 35) presentó sobrepeso u obesidad y sólo un 20.5% (n = 9) tuvo un IMC normal, la relación según el tipo de obesidad clasificado en grados se aprecia en el Gráfico 5.



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG



- Factor masculino

Las parejas de las pacientes incluidas en este estudio presentaron una media de edad de 34.7 años +/- 8.9 años, con una edad mínima de 21 años y una máxima de 66 años, sólo identificamos alteración en el seminograma de uno de ellos lo que representó un 2.3% (n = 1) como se demuestra en los siguientes cuadros (9 y 10)

CUADRO 8. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS VARONES

	Edad paterna
Media	34.7
Desviación standard	8.9
Mínimo	21
Máximo	66

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG

CUADRO 9. FACTOR MASCULINO

	Frecuencia	Porcentaje
Total	44	100%
Documentados	25	56.8%
No documentados	19	43.1
Alterados	1	4%

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con PRG



8. DISCUSIÓN

La PRG continúa siendo una entidad compleja. El protocolo de estudio o las pruebas diagnósticas realizadas a las parejas que presentan PRG tienen como objetivo identificar los factores de riesgo que conllevan a las pérdidas, las pruebas diagnósticas que se pueden incluir en el protocolo de estudio son: realizar un análisis genético (cariotipo a la pareja, evaluación genética a los POC y asesoramiento genético), evaluación del estilo de vida, detección de trombofilias y SAF, determinar la presencia de alteraciones metabólicas, realizar evaluación de la anatomía del útero y la evaluar la contribución del factor masculino.

En nuestro estudio la prevalencia calculada de PRG en el HRAEM Villahermosa, Tabasco fue del 6% es mucho mayor a la de 1 a 2% reportada por la ESHRE en el 2018⁽³⁾ pero similar al 5% informado por la ASRM en 2012⁽⁴⁾. Todas las pacientes tuvieron por lo menos algún factor condicionante para presentar PRG.

El factor genético fue evaluado en solo seis pacientes que pudieron realizarse cariotipo en sangre periférica, en el 16% (n = 1) se reportó alteración tratándose de un 46XX Stellite Stalk, sin embargo la literatura no lo considera un factor causal de PRG. Las anomalías cromosómicas equilibradas son la principal causa genética reportada en la literatura y afectan a un 5 a 10% de las parejas⁽²⁰⁾, no encontramos ninguna en nuestro estudio. El cariotipo en los varones fue normal en todos los estudiados (n = 3). No se evaluó ningún producto de la concepción ya que no se dispone de este estudio en el hospital donde se llevó a cabo nuestro estudio. Este



dato es muy prometedor debido a que estudios recientes muestran que realizando el estudio de POC se puede determinar una causa probable o definitiva en más del 90% de las parejas con PRG⁽⁴³⁾.

El factor uterino se identificó en el 13.6% (n=6) de nuestras pacientes, este dato fue mayor al 6.6% reportado en el 2018 en Reino Unido por Samuel y Kanna⁽⁴⁸⁾ y similar a la de 12.6% publicada por Jenna M. y colegas. Estos datos no se comparan a la gran incidencia reportada por Medrano-Urbe FA. En Ciudad de México 2016, con una prevalencia de 41.5%.

Dentro de las trombofilias, se identificó una prevalencia del 20% ya que se diagnosticó a una paciente con Síndrome antifosfolípidos, por contar con anticuerpos anticardiolipina positivos, este resultado es mayor al 7.4% reportado por Samuel y Kanna en 2018; y al 17.3% descrito por Deborah L. y Yetman B.S. en un estudio de 866 mujeres con PRG realizado en 1996⁽⁴⁹⁾, aclaramos que sólo a 5 de nuestras pacientes se les realizó el cribado para SAF.

El factor predominante en el estudio fue el infeccioso, se encontró un 88.6% (n = 39) de pacientes con uno o más cultivos vaginales positivos, el primer lugar lo ocupó Ureaplasma Urealyticum 61.4% (n=27), seguido de Cándida Albicans 14% (31.8%) y Gardnerella Vaginalis y Chlamydia Trachomatis ambas con 27% (n = 12). este hallazgo es muy superior al 6% de cultivos cervicales positivos descrito por Deborah L. y Yetman B.S. en 1996 y la Guía de la ASRM menciona que se han



identificados agentes infecciosos en cultivos cervicales y vaginales en mujeres con aborto espontáneo⁽⁴⁾.

El segundo factor prevalente fue el endocrino, encontrándose alterado en el 86.3% (n = 38) de las pacientes. Hiperprolactinemia 34.1% (n = 15), Hipotiroidismo 25% (n = 11), Resistencia a la insulina 11.4% (n = 5), diabetes mellitus tipo II 11.4% (n = 5) y SOP 4.5% (n = 2); estos datos superan a lo reportado por Mushi J. Y colegas en relación a disfunción tiroidea 2% y diabetes mellitus 3%⁽⁵⁰⁾. La incidencia de SOP fue cuatro veces mayor en su estudio (22%), no midieron niveles de prolactina ni calcularon resistencia a la insulina. La guía de la ESHRE (2018) recomienda evaluar únicamente la función tiroidea y la presencia de anticuerpos antitiroideos y desaconseja la medición de otros parámetros endocrinos ya que no hay estudios bien diseñados que avalen esta conducta.

La obesidad se ha convertido en una epidemia a nivel mundial, en México 7 de cada 10 personas tienen sobrepeso u obesidad, este estudio mostro sobrepeso en el 29.5% (n = 13) de las pacientes y obesidad en un 50% (n = 22): obesidad grado I: 36.4% (n = 16), obesidad grado II, 11.4% (n = 5) y obesidad grado III 2.3% (n = 1). El estudio de Mushi J. reportó similar frecuencia de sobrepeso (30.6%) pero menor porcentaje de pacientes con obesidad (42.5%), al relacionar la estratificación por grados ellos tuvieron menor frecuencia de obesidad grado I (23.1%) y obesidad grado II (11.3%%), no así de obesidad grado III que se presento en 8.1% de sus pacientes con PRG⁽⁵⁰⁾. Las mujeres que presentan un IMC mayor a 27kg/m² tienen



un RR de infertilidad anovulatoria de 3.1 (IC 95%: 2.2-4.4). La obesidad aumenta el riesgo de aborto espontáneo (OR 1.69; IC 95%: 1-13-2.51) y disminuye la tasa de nacido vivo (OR 0.75; IC 95% 0.57-0.98)⁽⁵¹⁾. El rol que juega de la elevación del IMC en la PRG necesita de mayor investigación ya que hay una clara asociación entre aborto espontáneo y sobrepeso u obesidad ya que sería complejo diseñar estudios prospectivos en pacientes con pérdida recurrente de la gestación y obesidad.

Respecto al factor masculino solo se observó alteración en el seminograma de un paciente (4%), reportándose como oligoastenoteratozoospermia. Sin embargo a la fecha la contribución masculina no ha sido del todo examinada y sigue siendo poco conocido si estas alteraciones contribuyen a la PRG⁽⁴⁾⁽³⁾.



9. CONCLUSIONES

La prevalencia de PRG en el HRAEM Villahermosa, Tabasco se estimó en 6 de cada 100 pacientes que acudieron por primera vez a la consulta de BR durante el periodo del 1º de enero de 2017 al 30 de junio de 2019.

Los principales factores etiológicos de PRG en las pacientes que acudieron a la consulta del servicio de BR en el HRAEM Villahermosa, Tabasco durante el periodo de estudio fueron el factor infeccioso, endócrino y el uterino.

Todas las pacientes presentaron pérdida gestacional consecutiva, con mayor prevalencia de presentar dos abortos y que las pérdidas fueran embrionarias.

Se demostró gran asociación entre la PRG y la obesidad.

No se dispone de cribado para trombofilias ni se realiza la evaluación en los POC en el HRAEM.



10. RECOMENDACIONES

- Referir a la clínica de BR a toda paciente con antecedente de dos o más abortos consecutivos o no consecutivos que deseen un nuevo embarazo.
- Realizar diagnóstico oportuno de endocrinopatías y lograr un control de peso en las pacientes con antecedente de PRG.
- Realizar cribado de SAF a toda paciente con antecedente de PRG y factores de riesgo asociados.
- Realizar cultivo de exudado cervicovaginal a las pacientes con antecedente de PRG y dar tratamiento específico y oportuno.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



11. REFERENCIAS

1. México. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento del aborto recurrente. 2009. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/088_GPC_Abortoespyrecurrente/ABORTO_EVR_CENETEC.pdf
2. Hachem H El, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2017;9:331–345. Doi: 10.2147/IJWH.S100817
3. Eshre T, Group G, Atik RB, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, et al. ESHRE PAGES ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018 Abr ;2018(2):1-12. doi: 10.1093/hropen/hoy004
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
5. Pei C, Kim YJ, Baek K. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. *Obstet Gynecol Sci*. 2019 Jul;62(4):212–23. doi: 10.5468/ogs.2019.62.4.212
6. Homer HA, Oocyte CC, Homer A, Chen C. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019 Feb;59(1):36-44. doi: 10.1111/ajo.12920
7. Khalife D, Ghazeeri G, Kutteh W. Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile. *Semin Perinatol*. 2019 Mar;43(2):105-115. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.008.
8. Youssef A, Vermeulen N, Lashley ELO, Goddijn M, Hoorn MLP Van Der. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online*. 2019 Sep;39(3):497-503. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.008.
9. M, Speroff L. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 8ava Edición. 2012. Philadelphia USA.
10. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Jun;201:18-26. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.015.
11. Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Mar;42(1):117-34. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.002.
12. Uchida S, Maruyama T, Kagami M, Miki F, Hihara H, Katakura S, et al. Impact of borderline–subclinical hypothyroidism on subsequent pregnancy outcome in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(6):1014–20. doi: 10.1111/jog.13319.
13. Maryam K, Bouzari Z, Basirat Z, Kashifard M, Zadeh MZ. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals. *BMC Res Notes*. 2012 Dic;133(5):1-5. doi: 10.1186/1756-0500-5-133.
14. Roberts CL, Algert CS, Ford JB, Nippita TA, Morris JM. Association between



- interpregnancy interval and the risk of recurrent loss after a midtrimester loss. *Hum Reprod.* 2016 Dic;31(12):2834-2840. Doi: 10.1093/humrep/dew251.
15. Xu J, Chen D, Duan X, Li L, Tang Y, Peng B. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss : A systematic review and meta - analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Dic;98(12):1523-1533. doi: 10.1111/aogs.13665.
 16. Marquard K, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB, Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril.* 2010 Sep;94(4):1473-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.041
 17. Takahashi M, Nonaka C, Enomoto T, Takakuwa K. The analysis of chromosomal abnormalities in patients with recurrent pregnancy loss , focusing on the prognosis of patients with inversion of chromosome (9). *Reprod Med Biol.* 2019 Jul;18(3):296–301. doi: 10.1002/rmb2.12281.
 18. Rodrigues VDO, Góes A De, Pannain GD. Antiphospholipid Antibody Syndrome and Infertility Síndrome Anticorpo Antifosfolípide e Infertilidade. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019 Oct;41(10):621-627. doi: 10.1055/s-0039-1697982
 19. Ahangari N, Doosti M, Mousavifar N, Attaran M, Shahrokhzadeh S. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Sep;300(3):777-782. doi: 10.1007/s00404-019-05224-7
 20. Blue NR, Page JM, Silver RM. Seminars in Perinatology Genetic abnormalities and pregnancy loss. *Semin Perinatol.* 2019 Mar;43(2):66-73. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.002.
 21. Sah AK, Shrestha N, Joshi P, Lakha R, Shrestha S, Sharma L. Association of parental methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *BMC Res Notes.* 2018 Abr;233(11):1-5. doi: 10.1186/s13104-018-3321-x
 22. Turocy JM, Rackow BW. Seminars in Perinatology Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol.* 2019 Mar;43(2):74-79. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003
 23. Medrano-Urbe FA, Magdalena M, Enrique E. Prevalencia de las alteraciones anatómicas uterinas en mujeres mexicanas con pérdida gestacional recurrente (PG R). *Gac Med Mex.* 2016;152:163-6.
 24. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2016 Sep;59(3):487-97. doi: 10.1097/GRF.000000000000226.
 25. Dobbenga-Rhodes Y. Shedding Light on Inherited Thrombophilias: The Impact on Pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016 Jan-Mar;30(1):36-44. doi: 10.1097/JPN.000000000000146.
 26. Reddy RRN, Mutreja D, Moorchung N, Mukhopadhyay I. Recurrent pregnancy loss : can factor V Leiden mutations be a cause. *Obstet Gynecol Sci.* 2019 May;62(3):179-182. doi: 10.5468/ogs.2019.62.3.179
 27. Louis-Jacques AF, Romero ST, Maggio L. Prenatal Screening for Thrombophilias:



- Indications and Controversies, an Update. *Clin Lab Med.* 2016 Jun;36(2):421-34. doi: 10.1016/j.cll.2016.01.016
28. Mitriuc D, Popușoi O, Catrinici R, Friptu V. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia. *Med Pharm Rep.* 2019 Apr;92(2):106-110. doi: 10.15386/cjmed-1097.
 29. Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Mar;41(1):133-44. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.005.
 30. Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications : an update. *Br J Haematol.* 2015 Mar;168(5):619-38. doi: 10.1111/bjh.13209.
 31. Liatsikos SA, Tsikouras P, Manav B, Csorba R, Tempelhoff GF Von. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016 Ene;17(1):45-50. doi: 10.5152/jtga.2016.15212
 32. Shinozaki N, Ebina Y, Deguchi M, Tanimura K, Yamada H, Shinozaki N, et al. Protein S deficiency complicated pregnancy in women with recurrent pregnancy loss Protein S deficiency complicated pregnancy in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol.* 2016 Aug;32(8):672-674. Doi: 10.3109/09513590.2016.1152239.
 33. Farahmand K, Totonchi M, Hashemi M, Sabet FR, Kalantari H, Gourabi H, et al. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(8):1269-73. doi: 10.3109/14767058.2015.1044431
 34. Antovic A, Sennström M, Bremme K, Svenungsson E. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med.* 2018 Sep 25;5(1):e000197. doi: 10.1136/lupus-2016-000197
 35. Deroux A, Dumestre-perard C, Dunand-faure C. Female Infertility and Serum Auto-antibodies : a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Aug;53(1):78-86. doi: 10.1007/s12016-016-8586-z.
 36. Modzelewski J, Kajdy A, Rabijewski M. The role of lymphocytes in fetal development and recurrent pregnancy loss. *Ginekol Pol.* 2019;90(2):109-113. doi: 10.5603/GP.2019.0019.
 37. Kwak-Kim J, Skariah A, Wu L, Salazar D, Sung N, Ota K Humoral and cellular autoimmunity in women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures: A possible role of vitamin D. *Autoimmun Rev.* 2016 Oct;15(10):943-7. doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.015.
 38. Ippolito SD, Ticconi C, Tersigni C, Garofalo S, Lanzone A, Scambia G, et al. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2020 Ene;83(1):e13200. doi: 10.1111/aji.13200
 39. Amrane S, Mcconnell R. Seminars in Perinatology Endocrine causes of recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol.* 2019 Mar;43(2):80-83. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.004
 40. Triggianese P, Perricone C, Perricone R, Carolis C De. Prolactin and Natural Killer Cells : Evaluating the Neuroendocrine-immune Axis in Women with Primary Infertility and



- Recurrent Spontaneous Abortion. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Ene;73(1):56-65. doi: 10.1111/aji.12335
41. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Abr;103(4):e27-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
 42. Xue D, Zhang Y, Wang Y, Wang J, An F, Sun X, et al. Quantitative proteomic analysis of sperm in unexplained recurrent pregnancy loss. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Jul 9;17(1):52. doi: 10.1186/s12958-019-0496-5.
 43. 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 Abr;33(4):579-587. doi: 10.1093/humrep/dey021.
 44. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Abr;18(2):1-59.
 45. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin Treatment in Antiphospholipid Syndrome With Recurrent Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2010 Jun;115(6):1256-62. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181deba40.
 46. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med*. 1997 Jul;337(3):148-53.
 47. Feinberg EC. The relationship between recurrent pregnancy loss and the male contribution. *Fertil Steril*. 2016 May;105(5):1160-1161. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.029.
 48. Dobson SJA, Jayaprakasan K. Aetiology of recurrent miscarriage and the role of adjuvant treatment in its management: a retrospective cohort review. *J Obstet Gynaecol*. 2018 Oct;38(7):967-974. doi: 10.1080/01443615.2018.1424811.
 49. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: Prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril*. 1996;66(4):540-6. Doi: 10.1016/S0015-0282(16)58565-3
 50. Matjila MJ, Hoffman A, van der Spuy ZM. Medical conditions associated with recurrent miscarriage—Is BMI the tip of the iceberg? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jul;214:91-6. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.003
 51. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Nov;104(5):1116-26. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.018.