

# Enfoque terapéutico de la pareja con aborto recurrente de causa no genética

Reproducción 2017;32:37-42

## Integrantes de la mesa

*Sandra Miasnik*

*Silvia Ciarmatori*

*Jorge Hamer*

*Natalio Kuperman*

*Matías Uranga Imaz*

*Agustín Pasqualini*

*Beatriz Grand*

*Horacio Aiello*

## Introducción

La mesa de discusión reconoce la dificultad de establecer una guía única consensuada en el manejo del aborto recurrente, debido a la diferencia entre la evidencia de buena calidad sobre diagnóstico y tratamiento de esta entidad, y la práctica clínica habitual.

## Definición

Consideramos aborto recurrente a la pérdida de 3 o más embarazos clínicos menores a 20 semanas de gestación (embarazo documentado por ecografía o examen histológico).<sup>1, 2, 7</sup> Se excluyen de esta definición al embarazo ectópico y la enfermedad trofoblástica.<sup>1-2</sup>

Dado el impacto emocional que resulta para las parejas esta situación y los valores y preferencias de la comunidad médica y de los pacientes, *recomendamos iniciar la evaluación a partir de la 2° pérdida.*

## Pronóstico

Los principales factores pronósticos del aborto recurrente son la edad materna y la cantidad de abortos previos.<sup>1, 7</sup> De esta manera, después de un episodio, el porcentaje de riesgo de recurrencia según la edad de la mujer es el siguiente:<sup>1</sup>

Edad de la mujer	% de recurrencia
12-19 años	13%
20-24 años	11%
25-29 años	12%
30-34 años	15%
35-39 años	25%
40-41 años	51%
> 45 años	93%

Nybo Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-1712.

## Aborto recurrente de causa hematológica<sup>1, 8-10, 12</sup>

Se entiende por trombofilia a la tendencia hereditaria o adquirida a la trombosis.

La relación con el aborto recurrente o la muerte fetal es uno de los criterios clínicos diagnósticos del síndrome antifosfolipídico. La asociación del aborto recurrente con trombofilia hereditaria es dudosa y el potencial beneficio del uso de heparina en estas situaciones está siendo evaluado en estudios prospectivos randomizados.<sup>15</sup>

La evaluación del factor hematológico va dirigida a diagnosticar trombofilias adquiridas y hereditarias.\*

Las pruebas de laboratorio para el estudio de trombofilia, en caso de estar indicado (ver luego), pueden verse en la siguiente tabla:

Adquiridas	Hereditarias
	Proteína C
Inhibidor lúpico	Proteína S
Anticuerpos anticardiolipinas (isotipos IgG e IgM)	Antitrombina III
Anticuerpos anti β 2 glicoproteína 1 (isotipos IgG e IgM)	Resistencia a la proteína C activada (de ser positiva, estudiar Factor V Leiden)
	Mutación gen protrombina 20210A

Tampoco se sugiere solicitar la prueba de lisis de euglobulinas, ya que es una prueba no estandarizada mundialmente, no existen evidencias validadas de su impacto en esta patología, ni aportan información acerca del pronóstico y/o tratamiento de la misma.

### ¿Cuándo se indica la evaluación?

Se evaluarán trombofilias adquiridas ante la presencia de 2 ó más abortos tempranos o 1 pérdida gestacional mayor de 10 semanas.

Se evaluarán trombofilias hereditarias ante la presencia de antecedentes de 1 ó más pérdidas gestacionales mayores de 10 semanas.<sup>1</sup>

Recordamos que el diagnóstico de las trombofilias adquiridas requiere la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio, a saber:

### Criterios clínicos

- Antecedentes de trombosis vascular o venosa.

\* Entre las trombofilias hereditarias se sugiere no estudiar los polimorfismos del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) (frecuencia en la población: 50% 4G/5G y 25% 4G/4G) ni del polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa variante termolábil (MTHFR) (frecuencia en la población: 40% heterocigota y 10% homocigota). Los mismos no se recomiendan dentro del estudio de trombofilia hereditaria y no incrementan el riesgo trombótico. apelli

- 3 ó más abortos < 10 semanas de gestación.
- Morbilidad obstétrica:
  - Una o más muertes no explicadas de fetos morfológicamente normales después de la semana 10 de gestación.
  - Nacimiento prematuro < 34 semanas de gestación por preeclampsia u otra causa de insuficiencia placentaria.

### Criterios de laboratorio \*

Inhibidor lúpico.

- Anticuerpos anticardiolipina Ig G e Ig M (> 40 U o > 99° percentilo).
- Anticuerpos anti-β2 Glicoproteína I Ig G e Ig M (> 99° percentilo).

De las causas tratables del aborto recurrente, la más frecuente es el síndrome antifosfolípido. Dado que se sugiere que la evaluación del aborto recurrente se inicie a partir de la 2° pérdida gestacional, es posible que se indique tratamiento a pacientes con laboratorio positivo y 2 abortos solamente como criterio clínico; sin que ello implique diagnóstico de SAF.

### ¿Cuándo se debe indicar tratamiento?

Se recomienda profilaxis en:<sup>8, 10, 15</sup>

- *Pacientes con diagnóstico de SAF o abortadora recurrente embarazada con anticuerpos positivos:* Indicar AAS a bajas dosis + heparina a dosis profiláctica (bajo peso molecular 40 mg/día SC) desde la subunidad beta HCG +.
- *Trombofilias hereditarias (embarazos mayores a 10 semanas)* sólo heparina a dosis profiláctica (bajo peso molecular 40 mg/día SC) desde la subunidad beta HCG +.

### Aborto recurrente de causas genéticas<sup>1</sup>

Si bien el análisis del aborto recurrente de causa genética escapa al contenido de este consenso, es importante hacer algunas mínimas consideraciones. Las alteraciones cromosómicas son la causa más frecuente de pérdida gestacional tanto

\* Los criterios de laboratorio deben estar presentes como mínimo en 2 ocasiones, con diferencia no menor a 12 semanas, y deben evaluarse pasadas las 4 semanas del evento clínico relacionado.

en abortos esporádicos como en recurrentes. Las alteraciones cromosómicas pueden ser *de novo* o parentales. Las alteraciones estructurales parentales explican solo el 4% de los casos de aborto recurrente. Ante el diagnóstico de una alteración cromosómica estructural parental se debe derivar al genetista.

En toda pareja con aborto recurrente está indicado el estudio del cariotipo de la pareja.

Al presentarse una nueva pérdida, se solicitará cariotipo del material de aborto si éste estuviera disponible en el medio.

### Factor anatómico

La prevalencia reportada del factor anatómico como causa de aborto recurrente es muy variable y, según los trabajos publicados, ronda entre el 1,8 al 37,6%.<sup>1, 11</sup>

Se sugiere una evaluación inicial con ecografía transvaginal durante la fase folicular media (día 10 a 12 del ciclo). Frente a la sospecha de patología anatómica por diagnóstico ecográfico, se deberá complementar con otros estudios tales como histerosalpingografía, ecografía 3D, RMN o histerosonografía, según el hallazgo y disponibilidad de métodos.

Si hubiera antecedentes de pérdida gestacional indolora durante el 2º trimestre, se considerará el diagnóstico de incompetencia ístmico-cervical y se recomendará cerclaje.

Existe evidencia del beneficio de la conducta quirúrgica en casos de útero septado, miomas submucosos y pólipos.<sup>2</sup>

### Factor infeccioso

La presencia de infecciones generalizadas puede explicar abortos esporádicos pero actualmente no se asocia a aborto recurrente.<sup>1, 9, 11</sup> También se ha propuesto como causa la endometritis crónica; sin embargo, no existe consenso sobre cuáles deben ser los criterios anatomopatológicos para su diagnóstico ni tampoco está identificado cuál es el tratamiento adecuado.<sup>1</sup>

No se recomienda cultivo endocervical, biopsia endometrial, ni serología, ni tampoco el uso de antibióticos de rutina.<sup>11</sup>

### Factor endocrino

Aunque no se conoce exactamente la prevalencia del factor endocrino en el aborto recurrente, se estima que entre el 8 y 12% de los casos pueden deberse a alguna alteración endocrina. Los desórdenes tiroideos, la diabetes, el síndrome de ovario poliquístico, los defectos de fase lútea, la hiperprolactinemia y la disminución de la reserva ovárica son algunas de las patologías que, se ha sugerido, podrían ser causales de aborto recurrente.<sup>4</sup>

- **Desórdenes tiroideos y autoinmunidad tiroidea**

Múltiples estudios han confirmado la asociación entre los desórdenes tiroideos -hipo e hipertiroidismo- y específicamente, la autoinmunidad tiroidea (AT) con los trastornos reproductivos como la infertilidad y el aborto recurrente; sin embargo, no todos los estudios muestran las mismas conclusiones y los mecanismos fisiopatológicos aún no pueden ser explicados.

Existe evidencia acerca de que el hipotiroidismo clínico y el hipertiroidismo clínico, adecuadamente tratados, no se asocian a mayor riesgo de aborto.<sup>1</sup> Por otro lado, está demostrada la asociación entre hipotiroidismo subclínico y aborto esporádico; es muy probable que exista la misma relación con aborto recurrente.

La AT, por su parte, es el desorden autoinmune más frecuente en edad reproductiva: su prevalencia oscila entre el 5 y 15% y puede cursar sin disfunción tiroidea. Los Ac antitiroideos más observados son los Ac antiperoxidasa (TPO) y antitiroglobulina (TG). Las mujeres con AT tienen mayor probabilidad de sufrir hipotiroidismo durante la gestación. A pesar de que los resultados de los numerosos estudios que se han ocupado del tema no son concluyentes, la evidencia tiende a señalar una mayor prevalencia de AT entre las mujeres infértiles y las pacientes abortadoras, especialmente entre las mujeres con abortos esporádicos y en menor medida, en las mujeres con abortos recurrentes.

### Recomendamos

En toda mujer con antecedente de aborto re-

currente debe evaluarse la función tiroidea mediante la determinación de TSH (seguida de una determinación de T4 libre si los valores de TSH son anormales) y la AT mediante la detección de Ac TPO y TG, previamente al embarazo o ni bien se diagnostica la gestación.

La recomendación es alcanzar concentraciones de TSH inferiores a 2,5 mU/ml, antes del embarazo. Una vez logrado el mismo, es necesario incrementar la dosis de T4 entre un 30 y 50% alrededor de las 4 y 6 semanas de gestación, para intentar mantener valores de TSH inferiores a 2,5 mU/l durante el primer trimestre, y menores a 3 mU/l durante el segundo y el tercer trimestre. Es importante reevaluar TSH después de 30 días de iniciar el tratamiento o de haber realizado una modificación en la dosis.<sup>4</sup>

En los casos de *mujeres eutiroides, con AT y antecedente de aborto recurrente* aún no existe una clara evidencia sobre cuál debe ser la conducta. De todos modos, la recomendación de la mayoría de los grupos de trabajo, incluido el nuestro, es administrar tratamiento con T4 a las mujeres con antecedente de aborto recurrente y AT que presenten valores de TSH entre 2,5 and 5 mUI/L, y regular la dosis según los valores de TSH, para que éstos se mantengan en valores por debajo de 2,5 mUI/L. Una vez logrado el embarazo, debe monitorizarse la función tiroidea ni bien éste se inicia, independientemente del estado del tratamiento, dado que la disfunción tiroidea puede manifestarse ya entre las 4 y las 8 semanas de gestación.<sup>4</sup>

- **Síndrome de ovario poliquístico**

Se estima que hasta el 40% de los embarazos en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) terminan en aborto, porcentaje que supera ampliamente la tasa de aborto de la población obstétrica general, de un 15%, aproximadamente. No se conoce exactamente cuál es el mecanismo fisiopatológico que subyace a esta asociación, pero se propone que podría relacionarse con el aumento de LH, con el aumento de andrógenos circulantes, con la insulinoresistencia (y/o la hiperinsulinemia compensatoria), con la obesidad o con la mayor producción y/o actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI 1). Es cierto que mu-

chos de los desórdenes metabólicos y hormonales característicos de este síndrome constituyen factores de riesgo independientes para aborto.<sup>1,4</sup>

A continuación se resumen las argumentaciones que intentan explicar estos mecanismos fisiopatológicos del aborto recurrente en el SOP:

- **Insulinorresistencia**

Más del 60% de las mujeres con SOP son insulinorresistentes e hiperinsulinémicas. La insulinorresistencia y la hiperinsulinemia constituyen factores de riesgo independientes para aborto recurrente. Por ello, hace ya algunos años se propuso el uso de metformina en mujeres con aborto recurrente y prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada previamente a la gestación. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados y los metaanálisis publicados en los últimos años, no han podido demostrar que la metformina reduzca la tasa de aborto espontáneo en pacientes insulinorresistentes. Por lo tanto, no se sugiere el uso de insulinosensibilizadores para el tratamiento de la infertilidad relacionada con el SOP ni para la disminución de la tasa de aborto; el tratamiento de primera línea para mejorar los resultados reproductivos de estas pacientes debe ser el cambio de estilo de vida: dieta y la actividad física regular, con el objetivo de reducir el peso y corregir así los disturbios metabólicos.<sup>5,6</sup>

- **Obesidad**

Numerosos estudios señalan que las mujeres con índice de masa corporal (IMC) > 30 tienen 1,2 veces más riesgo de aborto del primer trimestre y 3,5 de aborto recurrente, comparado con las mujeres con IMC adecuada. Existen estudios que demuestran específicamente que las mujeres con SOP y obesidad tienen más riesgo de aborto recurrente, posiblemente ligado a los disturbios metabólicos a los que se asocia: hiperandrogenismo, insulinorresistencia e hiperinsulinemia. Está demostrado que la reducción de peso en las mujeres con IMC aumentado puede disminuir la tasa de aborto. La dieta y la actividad física regular, preferentemente aeróbica y no menor a 3 o 4 veces por semana, sigue siendo el tratamiento de primera línea para estas pacientes.<sup>4</sup>

- **Defectos de fase lútea (fase lútea inadecuada)**

El diagnóstico de fase lútea inadecuada es controvertido y los métodos utilizados para su diagnóstico son cuestionados. Por ello, muchos autores sugieren obviar el procedimiento diagnóstico e iniciar directamente la administración empírica de progesterona en las mujeres con antecedente de aborto recurrente. Además de su beneficio ante una eventual insuficiente producción de progesterona, se conoce la inocuidad de su uso durante la gestación, su efecto miorrelajante sobre el miometrio, el efecto inmunomodulador a nivel de endometrio y el efecto placebo que, se sabe, resulta útil en las mujeres con antecedente de aborto recurrente. Por estos motivos, si bien no existe evidencia científica de su beneficio,<sup>1,2</sup> este consenso acepta el uso empírico de progesterona en estas pacientes.

Aunque no está determinado cuál es la mejor vía de administración ni la dosis, nuestro grupo recomienda la suplementación con 200mg/d de progesterona vía vaginal, iniciando 2 a 3 días después de la ovulación y continuar hasta la semana 12, en caso de embarazo.

### Otras etiologías propuestas

- **Diabetes mellitus**

Se sabe que la diabetes mellitus con pobre control glucémico puede ser causa de pérdida gestacional temprana y tardía.

La diabetes mellitus con adecuado control glucémico no presenta mayor riesgo de aborto que la población sana. No está indicada la pesquisa de diabetes en las pacientes asintomáticas.<sup>1</sup>

- **Hiperprolactinemia**

Se ha postulado que el aumento de prolactina podría asociarse con aborto recurrente. Aunque hasta el momento no está claro cuál es el rol de la prolactina en la etiología del aborto recurrente, está indicado evaluar su concentración y mantener niveles adecuados de esta hormona en las pacientes con esta patología.

- **Disminución de la reserva ovárica**

Los estudios de reserva ovárica (determinación

de FSH en día 3, estradiol en día 3 y hormona antimulleriana, inhibina B, entre otros) son marcadores de función ovárica y se relacionan más con el número de ovocitos que con su calidad. De todos modos, entre las mujeres de 35 años o mayores, se ha demostrado que los test que muestran una reserva ovárica disminuida se asocian a pobre calidad ovocitaria. En algunos estudios se ha demostrado que el hallazgo de niveles de FSH y/o estradiol elevados en fase folicular temprana se asocia a mayor riesgo de aborto recurrente. Aunque la disminución de la reserva ovárica se relaciona más con la dificultad para embarazar que con el aborto recurrente, habitualmente se incluye la determinación de FSH y estradiol en día 2 a 4 del ciclo en la evaluación de la pareja con antecedente de pérdida gestacional.

### Factor masculino

Si bien existe evidencia de que el aumento de la fragmentación de ADN espermático se asocia a pérdidas gestacionales tempranas,<sup>2, 9, 13, 14</sup> todavía no está propuesto su estudio en los *guidelines* internacionales de manejo de aborto recurrente.

De todas maneras, en base a los resultados de estudios publicados recientemente, nuestro grupo propone considerar este factor y evaluarlo mediante *test* de TUNEL.

### Aborto recurrente de causa desconocida

Luego de haber completado la evaluación de rutina, queda un 50% de parejas con abortos recurrentes en quienes no se encuentra una causa específica. Es importante informar a estas parejas que su pronóstico de viabilidad para un siguiente embarazo es de aproximadamente 70%. Algunos estudios no randomizados han sugerido que la atención dedicada temprana (*tender loving care*) y el apoyo psicológico podrían ser beneficiosos por algún mecanismo no aclarado. Esto incluye:

- Controles médicos frecuentes.
- Evitar los viajes prolongados.
- Máximo apoyo psicológico.
- Facilitar el acceso a la consulta clínica.
- Ecografías frecuentes y tranquilizadoras en el primer trimestre.

- Estilo de vida sana: evitar ciertos hábitos (alcohol, drogas, etc); llevar una dieta sana (suplementos de ácido fólico y vitaminas).

*La probabilidad de llevar un embarazo a término con estas medidas supera el 75%. Es fundamental dar esta información a la paciente.*

### Asesoramiento de la pareja con aborto recurrente

La mejor manera de asesorar a una pareja con aborto recurrente es con la evidencia científica disponible. El asesoramiento debe ser ofrecido a todas las parejas; éste debe incluir la explicación de todas las posibles causas que subyacen al aborto recurrente, cuál es su manejo y su pronóstico. Además, debe informarse a las pacientes que ciertas condiciones asociadas tanto al diagnóstico como al tratamiento del aborto recurrente son actualmente motivo de controversia. Es importante para la pareja conocer el hecho de que incluso cuando la evaluación clínica y de laboratorio sea negativa, la probabilidad de lograr un embarazo exitoso, sin tratamiento, es de hasta un 75%, simplemente con medidas de cuidado y atención frecuente.

### Consideraciones finales

- En más del 50% de los casos no se puede establecer una causa.
- Pocos diagnósticos y estrategias terapéuticas que se ofrecen actualmente están basados en la evidencia.
- Muchas de las causas propuestas actualmente están basadas en hipótesis sin sustento científico.
- Muchos de los estudios sobre evaluación y terapéutica muestran resultados poco confiables.
- Los tratamientos empíricos solo deben proponerse dentro del contexto de un protocolo de investigación.

### Referencias

1. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First trimester and Second-trimester Miscarriage. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Green-top Guideline No. 17. April 2011.
2. Favres G, Fernandez H. Aborto recurrente. Aproximación Diagnóstica para un complejo síndrome reproductivo. Rev Med Clin Condes 2014; 25(6): 898-907.
3. Chirstiansen OB. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. Curr Opin Obstet Gynecol 2006.
4. Ciarmatori S. Aborto recurrente de causa endocrina. Reproducción 2012; 27: 138-159.
5. Tang T, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2010; 20(1): CD003053.
6. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 2009; 62:1646.
7. Practice Committee of American Society of Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2013; 99: 63.
8. Cochrane Database of Systematic 2011. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98: 1103-1111.
10. Bozzini, et al. Trombofilias y Reproducción. Reproducción 2011; 26: 127-136.
11. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. Int J Gynaecol Obstet 2002; 78: 179-190.
12. Schleussner. Low-Molecular-Weight Heparin for Women With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: A Multicenter Trial With a Minimization Randomization Scheme Ann Intern Med. 2015; 162: 601-609.
13. Brahem, et al. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss. Urology 2011 Oct; 78: 792-796.
14. Robinson, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2012; 1-10.
15. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia – study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2015; 16: 208.