



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Epidemiología del aborto de repetición

Bárbara Romero Guadix, Luis Martínez Navarro*, Aida González Paredes
y Juan Fontes Jimenez

Unidad de Reproducción Humana
Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

Recibido el 6 de julio de 2009; aceptado el 10 de julio de 2011
Disponible en Internet el 24 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Aborto de repetición;
Resultados gestacionales

Resumen

Objetivo: Conocer las posibles causas de aborto de repetición en nuestro medio y la tasa de embarazo en estas parejas.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de 172 mujeres que consultaron en nuestra Unidad durante los años 2002 a 2008 por dos o más abortos de repetición.

Resultados: El 80,2% de las mujeres quedaron gestantes, 81,2% de ellos a término. El estudio de abortabilidad fue normal en el 70,9%. Las alteraciones halladas fueron: uterinas 48%, genéticas 2% y alteraciones de la coagulación 44%, apareciendo asociadas en el 6% de las pacientes.

Conclusiones: La mayoría de las parejas que consultan por abortos de repetición se van a quedar sin un diagnóstico etiológico tras el estudio de abortabilidad. El pronóstico reproductivo empeora conforme aumenta el número de abortos a la consulta. Sin embargo hasta el 80,2% vuelven a quedar gestantes, llegando a tener un hijo sano en casa el 81,1% de las embarazadas.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Recurrent miscarriage;
Pregnancy outcomes

Epidemiology of recurrent miscarriage

Abstract

Objective: To determine the possible causes of recurrent miscarriage in our environment and the pregnancy rate in these couples.

Material and methods: An observational retrospective study was carried out in 172 women who attended our unit for two or more recurrent miscarriages between 2002 and 2008.

Results: A total of 80.2% of the women became pregnant. Of these, 81.2% carried the fetus to term. The results of clinical study were normal in 70.9%. The alterations found were uterine in 48%, genetic in 2% and coagulation alterations in 44%. These alterations were associated in 6% of the patients.

Conclusions: Most of the couples consulting for recurrent miscarriage will not receive an etiologic diagnosis after clinical study. Reproductive prognosis worsens as the number of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.martinez.navarro.sspa@juntadeandalucia.es (L. Martínez Navarro).

miscarriages increases. However, up to 80.2% of these women become pregnant again, of whom 81.1% will deliver a healthy neonate.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La pérdida del embarazo durante el primer trimestre es la complicación más frecuente de la gestación, de modo que un porcentaje no despreciable de mujeres sufrirán algún aborto espontáneo a lo largo de su vida reproductiva¹. La mayor parte de estas mujeres tendrán posteriormente un embarazo normal, pero en determinadas ocasiones pasa a ser un problema que se repite ocasionando a la pareja un estado de ansiedad y frustración para el que no siempre tenemos una respuesta ni una solución².

La incidencia de aborto en la población general se sitúa en torno al 10-15%^{2,3}, mientras que la incidencia de aborto de repetición oscila entre el 1 y el 5% en función de que la definición elegida corresponda a dos o a tres abortos consecutivos³⁻⁶, estimándose un riesgo teórico de presentar tres abortos consecutivos del 0,34%³.

Según la bibliografía, la pérdida repetida de gestaciones a partir de 3 abortos se produce con mayor frecuencia de la que cabría esperar por el azar, y además, se incrementa conforme lo hace la edad materna y el número de abortos previos^{3,7}. Así pues, a medida que aumenta el número de abortos en la pareja, más probable será que exista una causa subyacente o una serie de factores de riesgo responsables de las pérdidas gestacionales⁷.

Existen múltiples causas que pueden ser responsables de la pérdida precoz de la gestación y algunas no totalmente demostradas, pudiendo concurrir en ocasiones más de un factor de riesgo en la misma pareja^{7,8}. Destacan los factores genéticos (cromosomopatías)⁹, anatómicos (anomalías uterinas congénitas y adquiridas, insuficiencia cervical, miomas uterinos)¹⁰, endocrinos (defectos luteínicos, diabetes mellitus, alteraciones funcionales del tiroides)³, infecciosos (grupo TORCH, lúes, vaginosis)³ y las trombofilias (síndrome antifosfolípido, factor V de Leiden, mutación en el gen G20210A de la protrombina, mutación del gen de la metilén-tetrahidrofolato-reductasa, déficit de antitrombina III, déficit de proteína S, déficit de proteína C, resistencia a la proteína C activada y la hiperhomocisteinemia)¹¹.

Sin embargo, en un 50% de casos de aborto de repetición no se identifica ninguna causa o factor relacionado^{8,10} y además entre el 70 y el 75% de las parejas con abortos de repetición sin causa aparente tienen un embarazo con niño sano en casa¹⁰.

Se han estudiado los diversos tratamientos aplicados en función de la posible causa subyacente, encontrando beneficios en algunos casos, aunque sigue existiendo hoy día mucha controversia en este campo y son necesarios más estudios randomizados que aclaren la utilidad de algunas de las terapias realizadas habitualmente⁷.

Material y métodos

Se ha diseñado un estudio observacional retrospectivo en el que se ha revisado la Historia Clínica de 172 mujeres que

consultaron en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada durante los años 2002 a 2008 por dos o más abortos de repetición.

Sólo se incluyen aquellas pacientes con abortos de repetición, definiéndose esto como aquella situación en la que se han producido dos o más abortos confirmados por ecografía o estudio anatomopatológico. No se incluyen los abortos bioquímicos, ni los abortos por encima de la semana 20 de gestación o de fetos de más de 500 gramos. Tampoco se incluyen los antecedentes de embarazo ectópico ni de mola hidatídica.

A todas las pacientes se les realizó un estudio de abortabilidad que incluye:

- Elaboración de una historia clínica en la que se recogen antecedentes familiares y personales de los dos miembros de la pareja y los antecedentes obstétricos y ginecológicos, el tipo de abortos, trimestre en el que tuvieron lugar, exposición a fármacos, tóxicos ambientales o traumatismos, infecciones ginecológicas u obstétricas, etc.
- Exploración general y ginecológica
- Ecografía transvaginal con estudio de la morfología uterina, valorando la posibilidad de anomalías congénitas, estudio de la cavidad endometrial, observando si existen masas intracavitarias que puedan afectar a la implantación del embrión. En el caso de anomalías morfológicas uterinas el estudio se completa con histerosalpingografía y/o resonancia magnética nuclear pélvica y/o laparoscopia. En el caso de sospecha de patología endometrial, el estudio se completa con la realización de histerosonografía, histerosalpingografía y/o histeroscopia. En el caso de sospecha de insuficiencia cervical, se realiza un test de Palmer, considerándose positivo cuando el cérvix permite la introducción de un dilatador de Hegar número 8 sin percibir resaltes ni producir molestias en la paciente.
- Cariotipo de ambos miembros de la pareja
- Analítica basal (Hemograma y bioquímica) y serologías (grupo TORCH y Lúes)
- Estudio de coagulación especial, con determinación de anticuerpos antifosfolípido, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, y estudio de trombofilias (homocisteína, factor V de Leiden, antitrombina III, proteínas C y S, mutación G20210A del factor II, mutación del gen de la metilén-tetrahidrofolato-reductasa)

El objetivo de nuestro estudio es conocer las causas de aborto de repetición en nuestras pacientes, así como la tasa de embarazo y la tasa de gestación a término posterior en función al número de abortos que tengan y a las alteraciones halladas en el estudio de abortabilidad y su posible tratamiento.

Para el análisis de datos primero se realizó una descripción del grupo de estudio mediante la media, desviación estándar, máximo y mínimo para las variables cuantitativas, y mediante distribución de frecuencias para las variables cualitativas. También se evalúan los resultados en función del tiempo de seguimiento mediante tablas de vida (análisis de supervivencia).

Resultados

De las 172 mujeres que consultaron en nuestra Unidad, más de la mitad lo hacían por 2 abortos de repetición (tabla 1).

La edad media de las pacientes fue de 30,2±5 años (rango entre 18 y 42 años).

Ya tenían hijos sanos en el momento de la consulta 45 de ellas (26,2%), quedando gestantes nuevamente el 68,9% y llegando a término el 57,8% de ellas. De las 127 mujeres sin hijos previos, el 84,2% volvieron a quedar gestantes, llegando a término el 67,7%, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

En general, de las 172 pacientes, 138 se quedaron embarazadas (80,2%), dando un total de 189 embarazos, de los que 112 llegaron a término (65,1% de las 172 mujeres; 81,1% de las 138 que se quedaron gestantes). Al desglosar la tasa de embarazo en función al número de abortos a la consulta (tabla 2), vemos que ésta varía, y que la tasa de gestación a término va disminuyendo conforme mayor es el número de abortos por los que se consulta, de forma que podemos establecer un pronóstico de embarazo ya en la primera consulta.

Tabla 1 Motivo de la primera consulta

Nº de abortos	Nº pacientes 172
2 abortos	102 (59,3%)
3 abortos	52 (30,2%)
4 abortos	13 (7,6%)
5 abortos	3 (1,7%)
6 abortos	1 (0,6%)
9 abortos	1 (0,6%)

Al realizar el análisis de supervivencia (tabla 3), vemos que la tasa de embarazo y la tasa de gestación a término van disminuyendo conforme aumenta el número total de abortos de las pacientes.

El estudio de abortabilidad resultó alterado en 50 pacientes (29,1%), y normal en 122 parejas (70,9%). Las alteraciones encontradas se pueden dividir en 3 grupos: alteraciones uterinas (48%), alteraciones genéticas (2%) y alteraciones de la coagulación (44%), apareciendo asociadas en el 6% de las pacientes. La tasa de embarazo fue similar en ambos grupos: 80,3% para las mujeres con estudio normal tras el tratamiento adecuado, y 80% para las mujeres con estudio alterado. El 68% de las pacientes con estudio normal consiguieron un embarazo a término, así como el 58% de las pacientes con estudio alterado (tabla 4).

Entre las pacientes con alteraciones uterinas de forma aislada destacan la presencia de miomas (37,5%) y la insuficiencia cervical confirmada mediante el test de Palmer (33,3%) (tabla 5). A todas las pacientes con insuficiencia cervical se les realizó cerclaje, consiguiendo todas un embarazo a término, salvo una. En las pacientes con mioma uterino fue necesaria miomectomía en 4 de ellas por afectación y desplazamiento de la cavidad endometrial (44,4%). Todas quedaron gestantes tras la miomectomía, llegando a término 3 de ellas (75%). En el resto de las pacientes con mioma no se consideró indicada la miomectomía por no verse afectada la cavidad endometrial.

Solo en 3 pacientes se hallaron varias alteraciones asociadas que podrían estar relacionadas con los abortos de repetición: una paciente con mioma uterino y Anticuerpos anticardiolipina positivos, que quedó gestante en 2 ocasiones, sin llegar a término en ninguna de ellas; una paciente con útero arcuato y resistencia a la proteína C, que quedó gestante llegando a término; y otra paciente

Tabla 2 Tasa de embarazo en función al nº de abortos a la primera consulta

Nº de abortos a la consulta	Nº mujeres 172	Nº mujeres embarazadas 138 (80,2%)	Nº embarazos 189	Nº Abortos 77	Gestación a término 112 (81,2%)
2	102	83 (81,4%)	105	35	70 (68,6%)
3	52	41 (78,8%)	63	28	35 (67,3%)
4	13	11 (84,6%)	18	12	6 (46,1%)
5	3	2 (66,7%)	2	1	1 (33,3%)
6	1	0 (0%)	0	0	0 (0%)
9	1	1 (100%)	1	1	0 (0%)

Tabla 3 Tasa de embarazo a término en función al nº total de abortos

Nº de abortos total	Nº mujeres (las que consultan+ las que abortan)	Embarazos 189	Abortan	Gestación a término 112
2	102	83 (81,4%)	29 (28,4%)	54 (52,9%)
3	52+29=81	60 (74,1%)	22 (27,2%)	38 (46,9%)
4	13+22=35	27 (77,1%)	12 (34,3%)	15 (42,8%)
5	3+12=15	10 (66,7%)	8 (53,3%)	2 (13,3%)
6	1+8=9	4 (44,4%)	3 (33,3%)	1 (11,1%)
7	0+3=3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
8	0+1=1	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)
9	1+1=2	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)
10	0+1=1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 4 Tasa de embarazo en función al resultado del estudio de abortabilidad

Resultado del estudio	Embarazo 138	Gestación a término 112
<i>Normal</i> 122 (70,9%)	98 (80,3%)	83 (68%)
<i>Alterado</i> 50 (29,1%)	40 (80%)	29 (58%)
alteración uterina 24 (48%)	20 (83,3%)	16 (66,7%)
alteración genética 1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
alteración de la coagulación 22 (44%)	17 (77,3%)	13 (59,1%)
más de una alteración 3 (6%)	3 (100%)	2 (66,7%)

Tabla 5 Alteraciones uterinas (de forma aislada)

Alteración uterina	Nº pacientes 24	Nº mujeres embarazadas 20 (83,3%)	Nº de embarazos 22	Nº Abortos 7 (31,8%)	Nº embarazos a término 15 (68,2%)
Mioma uterino	9 (37,5%)	5 (55,5%)	5	1 (20%)	4 (80%)
Útero arcuato	2 (8,3%)	2 (100%)	2	0 (0%)	2 (100%)
Útero bicorne	3 (12,5%)	3 (100%)	5	4 (80%)	1 (20%)
Útero doble	1 (4,2%)	1 (100%)	1	1 (100%)	0 (0%)
Insuficiencia cervical	8 (33,3%)	8 (100%)	8	1 (12,5%)	7 (87,5%)
Mioma e Insuficiencia cervical	1 (4,2%)	1 (100%)	1	0 (0%)	1 (100%)

A.- Aborto; GT.- Gestación a término.

con insuficiencia cervical y resistencia a la proteína C, que también quedó gestante llegando a término tras realizar cerclaje cervical y tratamiento anticoagulante.

Solo en una paciente se halló una alteración en el cariotipo, no quedando gestante tras el estudio. Se trata de una paciente que consultó por 2 abortos de repetición hallándose una fórmula cromosómica 46XX con inversión pericentromérica de un cromosoma del par 2, inv(2)(p12.2q14.3).

En 22 casos se diagnosticaron alteraciones de la coagulación como única alteración (tabla 6). De estas 22 mujeres, 17 mujeres quedaron nuevamente gestantes (77,3%), consiguieron un total de 31 embarazos, 13 a término (41,9% de los embarazos; 76,5% de las mujeres que quedaron embarazadas). Solo 10 mujeres volvieron a abortar (45,45%), dando un total de 18 abortos. Todas las pacientes recibieron tratamiento con AAS y/o Heparina salvo las 4 pacientes con

heterocigosis o homocigosis para la mutación del gen de la metilentetrahidrofolato-reductasa (sólo recibieron tratamiento con ácido fólico y vitamina B12 cuando los niveles de homocisteína estaban elevados). Estas 4 pacientes quedaron gestantes, llegando todas a término, 2 de ellas tras otro aborto. De las 15 mujeres con AAF, AL y/o ACA positivos, quedaron gestantes 12 (80%) y llegaron a término 8 (66,7%).

Discusión

El aborto de repetición se define como la pérdida espontánea de dos o más gestaciones de forma consecutiva, documentadas por ecografía o examen histopatológico¹², antes de las 20 semanas de gestación y con peso fetal igual o inferior a 500 g¹⁰.

Tabla 6 Alteraciones de la coagulación de forma aislada

Nº casos	Ac AAF	AL	ACA	Otras	Gestación 31	Aborto 18 (58,1%)	Gestación a término 13 (41,9%)
7	+	-	-	-	7	4 (57,2%)	3 (42,8%)
4	-	+	-	-	10	8 (80%)	2 (20%)
1	+	+	-	-	1	0 (0%)	1 (100%)
1	-	+	+	-	2	2 (100%)	0 (0%)
1	-	-	+	-	1	0 (0%)	1 (100%)
3	-	-	-	Het-MTHFR	5	2 (40%)	3 (60%)
1	-	-	-	RpC + fcV Leiden	0	0 (0%)	0 (0%)
1	+	-	-	RpC	1	0 (0%)	1 (100%)
1	-	-	-	RpC	2	1 (50%)	1 (50%)
1	-	-	-	Hom-MTHFR	2	1 (50%)	1 (50%)
1	-	-	-	Het-20210 protrombina	0	0 (0%)	0 (0%)

Ac AAF: Anticuerpos antifosfolípido / AL: Anticoagulante lúpico / ACA: Anticuerpos anticardiolipina / Het-MTHFR: Heterocigoto para la mutación del gen de la metilen-tetrahidrofolato-reductasa / Hom-MTHFR: Homocigoto para la mutación del gen de la metilen-tetrahidrofolato-reductasa / RpC: Resistencia Proteína C / A: Aborto / GT: Gestación a término.

Existe controversia sobre el número de abortos mínimo para iniciar un estudio de abortabilidad. En nuestro estudio, más de la mitad de las parejas (59,2%) consultan tras 2 abortos de repetición para comenzar un estudio de abortabilidad, y un 30,2% tras 3 abortos de repetición. Si bien no encontramos diferencias pronósticas entre 2 o 3 abortos, y en ambos casos más del 65% de las gestaciones posteriores a la consultan terminan en gestación evolutiva, hay que tener en cuenta que en el 30% de las parejas se encuentra una causa que puede incrementar las posibilidades de aborto posterior y que necesita ser tratada. Esta circunstancia junto al factor psicológico y de miedo que presentan las parejas con pérdidas gestacionales recurrentes hacen recomendable iniciar un estudio de abortabilidad a partir de 2 abortos consecutivos, lo cual afectaría hasta al 5% de las parejas en edad fértil^{3-6,13}.

El hecho de que la pareja que consulta haya tenido algún recién nacido vivo entre o antes de los abortos no debe influir para la realización del estudio ya que esta circunstancia no parece disminuir la probabilidad de volver a abortar^{7,14-16}. Esto se pone de manifiesto en nuestros resultados, donde las parejas con hijos previos tuvieron una tasa de gestación a término similar a las parejas sin hijos.

Al iniciar este estudio, es importante informar a las parejas que más de la mitad (70,9% en nuestro estudio) de los casos se van a quedar sin un diagnóstico etiológico tras someter a la pareja al protocolo de estudio^{3,4,8,10,15-17}, y por lo tanto no se va a identificar ninguna causa que pueda explicar el por qué se repiten las pérdidas gestacionales. A pesar de esto, hay que tranquilizar a las parejas si el diagnóstico final es el de abortos de repetición de causa idiopática, ya que, sin necesidad de tratamiento, alrededor de un 70% de ellas tendrán un éxito gestacional posterior^{10,17}, resultado que se cumple en nuestras parejas, con una tasa de gestación a término del 68% cuando no hay ninguna causa identificable de los abortos de repetición.

Se han propuesto múltiples causas de abortos de repetición, destacando las causas genéticas, anatómicas, inmunitarias, trombofilias, endocrinas e infecciosas, aunque las únicas aceptadas universalmente son las anomalías cromosómicas, el síndrome antifosfolípido y las anomalías uterinas^{3,7-11}.

La causa más frecuente de aborto es la anomalía genética o cromosómica del embrión. Para que existan pérdidas repetidas por esta etiología sería necesario que alguno de los progenitores fuese portador permanentemente de alguna alteración en sus cromosomas. En parejas con 2 o más abortos de repetición, la incidencia de estas anomalías varía entre el 3% y el 6%^{4,16-20}. En nuestro estudio sólo se identificó una pareja con alteración genética en el cariotipo de la mujer consistente en una fórmula cromosómica 46XX con inversión pericentromérica de un cromosoma del par 2 (inv(2)(p12.2q14.3)), constituyendo por tanto sólo el 2% de todos nuestros casos. Según Lee y cols¹⁷ las alteraciones más frecuentes son las translocaciones equilibradas, seguidas de las inversiones. Existen una serie de datos en la Historia Clínica de la pareja que pueden hacernos sospechar la presencia de dichas anomalías cromosómicas, como la edad materna joven al segundo aborto, la presencia de tres o más abortos y la historia de dos o más abortos en un hermano o hermana o en los padres de alguno de los miembros de la pareja⁹.

Las causas genéticas paternas podrían dividirse en genéticas propiamente dichas y cromosómicas. Aunque se han señalado muchas alteraciones genéticas paternas como responsables del aborto recurrente (monogénicas, disomía uniparental, imprinting génico, trastornos multifactoriales...), no hay datos científicos que confirmen este origen. Las causas genéticas demostradas realmente como etiología del aborto de repetición en la actualidad son las cromosómicas, y la realización de un cariotipo a los dos miembros de la pareja parece obligatorio^{3,4}. También se ha descrito en la literatura la utilidad de realizar estudios genéticos de los espermatozoides e incluso estudiar la fragmentación del DNA espermático, ya que parece existir una asociación entre la fragmentación elevada de éste en técnicas de ICSI y las alteraciones en el desarrollo post-implantacional del embrión que conlleva un incremento de las pérdidas gestacionales tal y como demuestran Borini y cols. en su estudio²¹. Sin embargo, la generalización de los estudios sobre el espermatozoide está muy discutida. Por otra parte, y también en el ámbito de la reproducción asistida, se ha constatado que a medida que disminuye la reserva folicular ovárica, aumenta el riesgo de aneuploidías fetales y por tanto la probabilidad de que las pacientes presenten pérdidas gestacionales recurrentes²². Por otro lado, si bien es discutida la utilidad del análisis citogenético de los restos abortivos, en casos de aborto de repetición es importante ya que en caso de no existir anomalía fetal debemos centrar nuestros esfuerzos en buscar una causa materna^{3,4,7}. En caso de alteraciones cromosómicas fetales repetidas, el diagnóstico genético preimplantacional se ha propuesto como una opción diagnóstica en estas parejas con abortos de repetición, aunque su eficacia no se ha establecido todavía. Además, esta técnica es una intervención cara que requiere un procedimiento de fecundación in vitro^{18,23}.

Con respecto a las trombofilias, representan un grupo de patologías que se caracterizan por un desequilibrio entre los sistemas de coagulación y fibrinólisis, a favor del primero²⁴. Pueden ser adquiridas, como el síndrome antifosfolípido o algunos casos de resistencia a la proteína C activada, o congénitas, como los déficit de proteína C o S y de antitrombina III, el factor V de Leiden, la mutación en el gen G20210A de la protrombina y la mutación del gen de la metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR)^{25,26}.

El síndrome antifosfolípido está presente en el 10-15% de las mujeres con abortos de repetición^{4,19,27}, frente al 2% de las mujeres con bajo riesgo obstétrico⁴. En nuestro estudio, 16 mujeres en total presentaban positividad para AAF, AL y/o ACA, lo que representa un 9,3% de todas las mujeres que consultaron por abortos de repetición. Su relación con los abortos de repetición parece ser por dos mecanismos²⁸: 1.- Trombosis de las conexiones vasculares placentarias. Éste mecanismo parece ser responsable de los abortos a partir de las 8-10 semanas de gestación; y 2.- Unión de los anticuerpos antifosfolípido a los fosfolípidos de membrana del trofoblasto o a las células endoteliales de los vasos deciduales o trofoblásticos²⁹, provocando un desequilibrio en la producción hormonal y una deficiente invasión trofoblástica endovascular^{19,27,29}. Este mecanismo parece responsable de los abortos más precoces, antes de las 8 semanas de gestación.

El tratamiento utilizado se basa en este doble origen: la heparina podría inhibir la unión de los anticuerpos al trofoblasto, modificar la actividad de algunas citocinas y restaurar

la sincitialización y la producción de hCG, promoviendo la implantación embrionaria temprana y la placentación subsecuente³⁰, y el ácido acetilsalicílico (AAS) podría evitar los trastornos de coagulación a nivel de los vasos útero-placentarios³¹.

La pauta más aceptada en la actualidad para el tratamiento del síndrome antifosfolípido en el aborto de repetición es la combinación, desde que se sabe que la paciente está embarazada, de AAS a dosis bajas (75-125 mg/día) y heparina de bajo peso molecular^{3,4,16,17,19,30,32,33}. Sin embargo, existen controversias en este tema, y algunos autores piensan que el tratamiento único con AAS, o incluso con placebo, es suficiente. Por ejemplo, en el estudio de Jauniaux⁴, en mujeres con abortos de repetición asociados a anticuerpos antifosfolípido positivos, la tasa de niño sano en casa en gestaciones sin tratamiento es del 10% frente 40% cuando se trata con bajas dosis de AAS, y del 70% cuando se asocia al AAS la heparina de bajo peso molecular. Igualmente, en la revisión Cochrane de Empson y col.³⁴, se concluye que en mujeres con historia de abortos de repetición y Anticuerpos antifosfolípidos positivos, el tratamiento con bajas dosis de heparina y AAS reduce significativamente las pérdidas gestacionales en un 54% comparado con el tratamiento sólo con AAS. En este mismo metanálisis se compara la administración de AAS sola frente a placebo, sin obtener beneficio con la AAS sola. Sin embargo, en el estudio randomizado de Farquharson y col.³⁵ se recoge una alta tasa de niño sano en casa con AAS sola, sin evidenciar beneficios al asociar heparina de bajo peso molecular.

Por otro lado, no sólo existen discrepancias en los resultados, sino que además estos embarazos con el tratamiento con AAS y heparina tienen un mayor riesgo de complicaciones durante los 3 trimestres, incluyendo la repetición de un aborto, preeclampsia, crecimiento intrauterino retardado y parto pretérmino, necesitando más vigilancia durante el embarazo⁴.

La asociación de AAS y HBPM solo parece indicado en SAAF e hiperhomocisteinemia grave ($>100 \mu\text{mol/L}$)³⁴.

En nuestro estudio, se encontraron alteraciones en la coagulación en 25 mujeres (22 como causa única de abortos de repetición, y 3 de forma asociada), lo que representa el 14,5% de todas las pacientes que consultaron por abortos de repetición, y el representando el 50% de las pacientes con estudio alterado. Dentro de estas alteraciones de la coagulación, el síndrome antifosfolípido es el más frecuente (64%). En nuestro centro, el tratamiento inicial en las mujeres con Síndrome Antifosfolípido que quedan gestantes es la HBPM y el AAS a dosis de 100 mg al día. A todas las pacientes detectadas en nuestro estudio se administró este tratamiento al conocer que estaban embarazadas, consiguiendo un 80% de ellas un embarazo posterior, pero llegando a término sólo el 53,3%. Sólo en un caso se asoció heparina y AAS. Se trataba de una paciente que consultó por 3 abortos consecutivos, con AL positivo, y que con el tratamiento quedó gestante en 7 ocasiones más, llegando a término en la última gestación. Los casos de alteración en el gen de la MTHFR no se trataron pues los niveles de homocisteína eran normales, y todas ellas tuvieron una gestación a término.

El uso de anticoagulantes fuera del síndrome antifosfolípido es demasiado limitado para recomendar su uso de forma rutinaria, por lo que será necesario individualizar en función

del tipo de trombofilia y las circunstancias de cada paciente^{3,32}.

Otros tratamientos como los corticoides y las inmunoglobulinas intravenosas no han mostrado beneficios terapéuticos superiores y tienen efectos adversos importantes, por lo que actualmente no se aconseja su uso³⁶.

Con respecto a las trombofilias heredadas, al estudiar a mujeres con pérdida gestacional sin causa aparente, se encontró que el 49% tenían al menos una de las tres trombofilias heredadas más comunes en individuos de raza caucásica: el factor V de Leiden, protrombina G20210A y la mutación del gen de la MTHFR, mientras que en el grupo control la frecuencia fue del 24%³⁷.

En el estudio de Kovalevsky y col.³⁸ el factor V de Leiden y las alteraciones en el gen de la protrombina duplican el riesgo de aquellas pacientes portadoras a padecer dos o más abortos.

El tratamiento fundamental en el embarazo es la heparina desde el inicio del mismo¹¹. Se ha descrito también el uso de AAS, aunque por el origen fundamentalmente venoso de las trombosis generadas por las trombofilias hereditarias²⁷, no parece ser necesario. Sólo el síndrome antifosfolípido y la hiperhomocisteinemia pueden originar trombosis arteriales^{16,27}, por lo que el AAS estaría inicialmente indicado sólo en estas dos patologías³⁴.

Sin embargo, en los casos de hiperhomocisteinemia leve o moderada (niveles plasmáticos entre 16-100 $\mu\text{mol/L}$), se considera que la administración de vitamina B6, B12, y ácido fólico sería suficiente para suplir el defecto, tanto si su origen fuera un déficit dietético, como si se debiera a una mutación en el gen C677T de la MTHFR^{7,37-40}.

Por último, las alteraciones de la anatomía uterina, congénitas o adquiridas, siempre se han relacionado con el aborto de repetición, fundamentalmente el útero septo y la incompetencia cervical^{3,4,7,41}. Esta circunstancia también se cumple en nuestro grupo de pacientes, donde las alteraciones uterinas son las más frecuentes, afectando al 13,9% de las parejas que acuden a consulta por abortos de repetición, y representando el 48% de todas las alteraciones halladas en el estudio de abortabilidad.

Las anomalías uterinas que más se han asociado a la pérdida fetal son las anomalías müllerianas de origen congénito, siendo el útero septo la más frecuente y de peor pronóstico en lo que se refiere a la reproducción^{4,7}. Sin embargo, en nuestro estudio, ha destacado la presencia de miomas uterinos (37,5%) y la insuficiencia cervical (33,3%), seguidos del útero bicorne, arcuado y doble, y no se ha hallado ningún útero septo.

El mecanismo fisiopatológico por el que estas anomalías producen abortos de repetición sería un déficit en la vascularización endometrial lo que dificulta la correcta implantación del embrión⁴².

Actualmente, se tiende a ser conservadores y poco intervencionistas. Así, se suele recomendar la septoplastia transhisteroscópica en casos de útero septo^{16,43}, pero en otras anomalías, como el útero bicorne, de mejor pronóstico reproductivo¹⁷, no parece aconsejable practicar ninguna cirugía⁴⁴.

En cuanto a las sinequias intrauterinas, los miomas, la adenomiosis o los pólipos, no está claro que sean causa de aborto de repetición. De todos modos, por estudios retrospectivos, parece ser que la exéresis de los miomas

submucosos y de algunos intramurales que deforman la cavidad uterina, al igual que la resolución de las sinequias, reduce la tasa de aborto^{45,46}.

Con respecto a la insuficiencia cervical, la realización de un cerclaje debe ser una técnica a realizar en pacientes seleccionadas, ya que es una cirugía no exenta de riesgos. Debe realizarse entre las semanas 12 y 16 de gestación, cuando ya se haya confirmado la viabilidad de la gestación y se hayan descartado anomalías fetales importantes que contraindiquen la gestación. A pesar de su práctica generalizada, el cerclaje no parece incrementar la supervivencia perinatal aunque ha mostrado un efecto beneficioso en cuanto a conseguir una mayor edad gestacional en el momento del parto y una menor morbilidad neonatal⁴⁷⁻⁴⁹.

En ocasiones, el borramiento del cuello hace muy difícil la colocación exitosa del cerclaje. En estos casos parece ofrecer buenos resultados el cerclaje abdominal, destacando además que según un trabajo reciente no parecen existir tantas complicaciones como se pensaba, siempre y cuando se realice por un equipo con experiencia suficiente⁵⁰.

En nuestra Unidad, a todas las pacientes con diagnóstico de insuficiencia cervical se les indica la realización de un cerclaje uterino en la próxima gestación. Así, en nuestro estudio, todas las pacientes con este diagnóstico fueron sometidas a cerclaje en las gestaciones posteriores entre la 12 y 16 semanas, consiguiendo todas ellas una gestación a término, salvo una. En el caso de la presencia de miomas uterinos, sólo indicamos miomectomía en el caso de los de localización submucosa o intramural con afectación y/o desplazamiento de la cavidad endometrial. Así de las 11 pacientes con miomas de nuestro estudio, sólo se realizó miomectomía en 4 (36,4%), consiguiendo todas ellas un embarazo posterior, y llegando a término 3 de ellas (75%), frente a las mujeres con mioma que no se intervinieron, que sólo 3 consiguieron gestación (42,8%), llegando 2 a término (66,7%).

Otras causas de aborto de repetición señaladas en la literatura, pero aún no demostradas, incluyen:

- Causas endocrinas: diabetes mellitus y disfunción tiroidea mal controladas^{16,17,28}, síndrome de ovario poliquístico^{51,52}, obesidad e insuficiencia del cuerpo lúteo⁴.
- Causas infecciosas.- Grupo TORCH, Ureaplasma, Mico-plasma, Chlamydia, Streptococcus, etc. Hoy día no está indicado su estudio de rutina ni tampoco la administración de tratamientos antibióticos profilácticos a las mujeres con abortos habituales^{4,16,17}. La vaginosis bacteriana en el primer trimestre de gestación parece tener relación con un incremento del riesgo de aborto en el segundo trimestre y del parto pretérmino, aunque no existen evidencias en cuanto a la asociación con el aborto del primer trimestre.
- Causas inmunológicas.- Existe la hipótesis de que determinados casos de aborto de repetición sean consecuencia de anomalías inmunitarias^{53,54}. En el embarazo normal la implantación del blastocisto debe desencadenar una respuesta inmunológica en el organismo materno que, especialmente a nivel del entorno uterino, viene dominada por la existencia de elementos protectores y/o favorecedores del crecimiento y desarrollo del feto (factores de crecimiento, citoquinas, linfocitos T helper, etc.). El fracaso en el desarrollo de esta respuesta inmune protectora materna podría conducir al aborto. No se ha encontrado asociación

entre la presencia de anticuerpos antiespermáticos y el aborto de repetición⁵⁴. Por el contrario un estudio prospectivo publicado recientemente parece encontrar relación entre el aborto de repetición y niveles elevados de C3 y C4⁵⁵. En una reciente revisión Cochrane, ni la inmunización de la mujer con leucocitos paternos, ni la administración de inmunoglobulinas intravenosas han demostrado efecto beneficioso en el tratamiento del aborto de repetición⁵⁶.

Por tanto, podemos concluir:

- Que la mayoría de las pacientes iniciaron un estudio de abortabilidad tras 2 o 3 abortos de repetición (59,3% por 2, y 30,2% por 3)
- Que conforme mayor es el número de abortos por los que consulta la pareja, menor es la tasa de gestación a término, de forma que podemos establecer un pronóstico ya desde la primera consulta.
- Que esta tasa de gestación a término también disminuye conforme aumenta el número de abortos total de la pareja.
- Que el haber tenido un hijo sano previo a los abortos de repetición no parece influir en la tasa de gestación a término final.
- Si bien, el estudio de abortabilidad resultó normal en el 70,9% de los casos, el 80,2% vuelven a quedar gestantes, llegando a término el 81,2% de éstas.
- En un 29,1% de los casos se identificó alguna causa que podría estar relacionada con los abortos de repetición, destacando las alteraciones uterinas (48%) seguidas de las alteraciones de la coagulación (44%).

En más de la mitad de las parejas con abortos de repetición no se encuentra causa de éstos, aunque el 80,2% vuelven a quedar gestantes, llegando a término el 81,2% de ellos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Simmons RK, Singh G, Maconochie N, Doyle P, Green J. Experience of miscarriage in the UK: qualitative findings from the National Women's Health Study. *Soc Sci Med.* 2006;63:1934-46.
2. Kavalier F. Investigation of recurrent miscarriages. A successful pregnancy is the most likely outcome. *BMJ.* 2005;331:121-2.
3. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. RCOG Guideline No 17. 2003. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/>.
4. ACOG., practice Bulletin. Management of recurrent early pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;78:179-90.
5. Christiansen OB. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:304-12.
6. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Boer K, Leschot NJ, Goddijn M. Management of recurrent miscarriage: evaluating the impact of a guideline. *Hum Reprod.* 2007;22:1298-303.
7. Jauniaux E, Farguharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006;21:2216-22.

8. Dosiou C, Giudice LC. Natural Killer Cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: Endocrine and Immunologic perspectives. *Endocr Rev.* 2006;26:44–62.
9. Franssen MT, Korevaar JC, Leschott NJ, Bossuyt PM, Knecht AC, Gerssen-Schorrorl KB, Wouters CH, Hansson KB, Hochstenbach R, Madan K, van der Veen F, Goddijn M. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: cases-control study. *BMJ.* 2005;331:137–9.
10. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17:591–7.
11. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;361:901–8.
12. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2008;90 Suppl 5:S60.
13. Bianca S, Barrano B, Cutuli N, Indaco L, Ingegnesi C, Cataliotti A, Milana G, Ettore G. Recurrent pregnancy loss and inherited thrombophilia: who should be tested? *J Clin Pathol.* 2008;61:1149–50.
14. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1997;12:387–9.
15. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 1999;14:2868–71.
16. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update.* 2002;8:463–81.
17. Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med.* 2000;18:433–40.
18. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschott NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ.* 2006;332:759–63.
19. Rai R. Recurrent miscarriage-A critical appraisal. *Reprod Med Rev.* 2002;10:165–76.
20. Cramer DW, Wise LA. The epidemiology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2000;18:331–9.
21. Borini A, Tarozzi N, Bizzaro D, Bonu MA, Fava L, Flamigni C, Cotichio G, Sperm DNA. fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART. *Hum Reprod.* 2006;21:2876–81.
22. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott Jr RT. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2001;76:666–9.
23. Carp HJA, Dirnfeld M, Dor J, Grudzinskas JG. ART in recurrent miscarriage: preimplantation genetic diagnosis/screening or surrogacy? *Hum Reprod.* 2004;19:1502–5.
24. Bianca S, Barrano B, Cutuli N, Indaco L, Ingegnesi C, Cataliotti A, Milana G, Ettore G. Recurrent pregnancy loss and inherited thrombophilia: who should be tested? *J Clin Pathol.* 2008;61:1149–50.
25. Kupfermine MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:111.
26. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:412–24.
27. Levine JS, Branco DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:752–63.
28. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14:839–54.
29. Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2002;17:1067–71.
30. Allahbadia GN, Allahbadia SG. Low molecular weight heparin in immunological recurrent abortion-the incredible cure. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20:82–90.
31. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ.* 1997;314:253–7.
32. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.* 2002;99:135–44.
33. Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. *Med Sci Monit.* 2006;12:CR132–6.
34. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus.* Oxford: Update Software Ltd.; 2008. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
35. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100:408–13.
36. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, Esplin MS, Spinnato J, Harger J. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):122–7.
37. Castañeda SA, Cardona WD, Cadavid AP. Trombofilias heredadas y pérdida gestacional recurrente. *Iatreia.* 2002;15:170–8.
38. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004;164:558–63.
39. Adelberg AM, Kuller JA. Thrombophilias and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;10:703–9.
40. Couto E, Barini R, Zaccaria R, Annicchino-Bizzacchi JM, Passini Junior R, Pereira BG, Silva JC, Pinto e Silva JL. Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? *Sao Paulo Med J.* 2005;123:15–20.
41. Keltz MD, Olive DS, Kim AH, Arici A. Sonohysterography for screening in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 1997;67:670–4.
42. Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:229–37.
43. Doridot V, Gervaise A, Taylor S, Frydman R, Fernandez H. Obstetric outcome after endoscopic transection of the uterine septum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003;10:271–5.
44. Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006;24:25–32.
45. Bakejal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update.* 2000;6:614–20.
46. Li TC, Spuijbroek MDEH, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107:1471–9.
47. Odibo AO, Elkousky M, Ural SH, Macones GA. Prevention of preterm birth by cervical cerclage compared with expectant management: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58:130–6.
48. Bachman LM, Coomarasamy A, Honest H, Khan KS. Elective cervical cerclage for prevention of preterm birth: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:398–404.
49. Romero R, Espinoza J, Erez O, Hassan S. The role of cervical cerclage in obstetric practice: can the patient who could benefit from this procedure be identified? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1–9.

50. Lotgering FK, Gaugler-Senden IP, Lotgering SF, Wallenburg HC. Outcome after transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Obstet Gynecol.* 2006;107:779–84.
51. Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:524–9.
52. Bellver J, Simón C, Pellicer A. Estrogen levels and thrombophilia—an intervening variable or a confounder? *Fertil Steril.* 2002;78:887–8.
53. Rust OA, Atlas RO, Jones KJ, Benham BN, Balducci J. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:830–5.
54. Immunological testing and interventions for reproductive failure. RCOG 2005. SAC Opinion Paper 5. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/>.
55. Sugiura-Ogasawara M, Nozawa K, Nakanishi T, Hattori Y, Ozaki Y. Complement as a predictor of further miscarriage in couples with recurrent miscarriages. *Hum Reprod Advance Access published June 21, 2006.*
56. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19:CD000112.