

Capítulo 17

Enfoque práctico de la paciente con pérdida gestacional recurrente

Carlos Felipe Durán Méndez

Residente Ginecología y Obstetricia
Universidad de Antioquia

Jader Gómez Gallego

Docente Ginecología y Obstetricia
Universidad de Antioquia

Introducción

El aborto espontáneo es la complicación más común de la gestación, se estima que aproximadamente un 25% de todos los embarazos clínicamente reconocidos finalizarán de esta manera. (1) A pesar de lo frecuente de esta situación, para algunas parejas la pérdida temprana del embarazo, especialmente cuando es recurrente, se convierte en una experiencia traumática.

Si bien la pérdida recurrente del embarazo es un trastorno que experimentan aproximadamente el 2,5% de las mujeres que intentan concebir, continúa siendo una de las áreas más enigmáticas de la medicina reproductiva, pues la etiología a menudo se desconoce y en algunas ocasiones existen pocas estrategias de manejo.

La siguiente revisión intentará abordar el enfoque y manejo de las pacientes con pérdida gestacional recurrente (PGR), que sea de utilidad para el personal en formación y profesionales de la salud.

Definición y factores de riesgo

Históricamente se ha sugerido iniciar los estudios para PGR después de tres abortos espontáneos, sin embargo, y aunque existen múltiples definiciones en la literatura, se propone adoptar las siguientes definiciones sugeridas por la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (ESHRE por sus siglas en inglés): (2)

- **Pérdida gestacional:** pérdida espontánea de la gestación antes de que el feto alcance la viabilidad, incluyendo así a todas aquellas que ocurren hasta la semana 24 de gestación y que fueron concebidas espontáneamente, o por medio de técnicas de reproducción asistida, a su vez se excluyen todos los embarazos ectópicos y molares.
- **Pérdida gestacional recurrente:** Dos o más pérdidas gestacionales que pueden o no ser consecutivas.
- **Aborto recurrente:** pérdida gestacional recurrente en la que todos los embarazos fueron confirmados como intrauterinos.

Se debe resaltar que, aunque con la definición de PGR propuesta por la ESHRE se incluye a gestaciones que únicamente fueron evidenciadas mediante detecciones de gonadotropina coriónica humana, cada vez existe mayor evidencia que este tipo de pérdida gestacional, puede conferir el mismo efecto negativo en embarazos futuros, que aquellas que fueron confirmadas como intrauterinas y, por tanto, se recomienda iniciar el estudio de la paciente una vez se cumple con la definición de PGR previamente mencionada. (3)

Se han sugerido múltiples factores de riesgo para esta entidad (tabla 1), si bien la edad materna y el número de pérdidas gestacionales conocidos, son los que mayor impacto pueden tener en el pronóstico de una futura gestación, al ser estas 2 condiciones no modificables, en las siguientes líneas no se profundizará en ellas.

Edad materna
Número de abortos previos
Síndrome antifosfolípido
Malformaciones uterinas (congénitas y adquiridas)
Hipotiroidismo
Endometritis crónica
Alteraciones cromosómicas
Hábitos y estilo de vida (alcohol, cigarrillo, etc.)

Tabla 1. Factores de riesgo para pérdida gestacional recurrente.

Modificado de: (3)

¿Qué patologías descartar en mujeres con pérdida gestacional recurrente?

Existen múltiples guías con las que se ha intentado ofrecer un enfoque y posible manejo de las pacientes con PGR, destacando las publicadas por la ESHRE, por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM por sus siglas en inglés) y por el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Si bien se presentan diferencias en cada una de ellas, la mayoría concuerda en que los principales factores de riesgo que deben ser investigados en mujeres con PGR son: las alteraciones en la anatomía uterina, los

trastornos tiroideos y el síndrome antifosfolípidos; mientras que otros factores de riesgo mencionados en la **tabla 1**, a pesar de estar relacionados con PGR, tienen una evidencia muy limitada y por tal motivo a la fecha, no es posible dar una recomendación a favor del estudio o manejo de las mismas.

Una mención aparte merece los factores genéticos en mujeres con PGR; si bien la gran mayoría de los abortos que ocurren antes de la décima semana del embarazo se presentan por alguna alteración genética, y que con el uso de microarray en los productos de la gestación se puede encontrar una explicación hasta en el 90% de las pérdidas gestacionales, la disponibilidad limitada de esta tecnología en Colombia hace que en la práctica clínica tenga poca utilidad.

La evaluación de los productos de la gestación mediante citogenética convencional presenta varios retos en cuanto al procesamiento de la muestra, la falla en el cultivo celular se presenta hasta en el 40% de los casos y es frecuente la contaminación con tejidos maternos. (4) Por tales motivos ESHRE no recomienda de rutina la evaluación genética de los tejidos de la concepción y si se llegara a realizar, únicamente sugieren la utilización de microarray.

En cuanto a la evaluación con citogenética convencional en los padres, la evidencia es ambigua. Algunos autores recomiendan solicitar esta ayuda únicamente luego de descartar otras posibles causas de PGR, mientras que, si se evalúan las recomendaciones de las guías se encuentran grandes diferencias: ESHRE no la recomienda de rutina, ASRM sugiere que debería realizarse en todos los casos y, RCOG recomienda solicitar cariotipo en los padres, únicamente si se realizó evaluación de los productos de la concepción y se encontró una alteración estructural cromosómica desbalanceada en estos tejidos. (5)

Alteraciones de la anatomía uterina

Las 3 sociedades mencionadas anteriormente, proponen que toda mujer con PGR debe ser evaluada en búsqueda de alteraciones uterinas estructurales, inicialmente con ecografía transvaginal 3D o con histerosonografía, mientras que otras ayudas como la resonancia nuclear magnética o la histeroscopia, quedarán como segunda línea en caso que se presenten dudas con las pruebas iniciales. (5)

Si se realiza el diagnóstico de una malformación mülleriana, se deberá evaluar el tracto urinario y los riñones en búsqueda de otras posibles alteraciones que tendrían importancia para futuras gestaciones. Las mujeres con útero septado tienen la mayor incidencia de PGR (44,3%) seguido de las que tienen el útero bicorne (36%) y arqueado (25,7%). Por tanto, los escasos estudios existentes a la fecha, en su mayoría retrospectivos, se han centrado en aquellas con útero septado y aunque en algunos de ellos se han reportado tasas de nacidos vivos de hasta un 90% posterior a la extirpación histeroscópica del tabique, (6) la evidencia es limitada y existen diferencias entre las distintas sociedades sobre la conducta quirúrgica o expectante, mientras que ASRM sugiere considerar la resección, RCOG concluye que hasta ahora no hay pruebas suficientes para este tratamiento, así mismo, ESHRE concluye que el efecto de la resección del tabique se debe evaluar en ensayos controlados aleatorizados y que otras reconstrucciones uterinas no se recomiendan.

Actualmente con el ensayo clínico multicéntrico TRUST (*The randomised uterine septum transection trial*) se está investigando si la resección histeroscópica del tabique mejora el resultado reproductivo en las mujeres con un útero septado. (7) Se espera que, con los resultados de dicho estudio, se tenga la evidencia suficiente para aconsejar con mayor certeza el abordaje quirúrgico de estas pacientes.

En cuanto a las alteraciones uterinas adquiridas, aunque se ha teorizado que los leiomiomas submucosos pueden impedir la implantación normal como resultado de su localización y de algunos efectos negativos en la receptividad endometrial, en general se acepta que en mujeres con infertilidad, pueden ser removidos mediante histeroscopia; sin embargo, en los casos de PGR la evidencia es poca y cuando no se consideró la ubicación de los miomas, un metanálisis de nueve estudios de cohortes no encontró asociación entre la presencia de los mismos y aborto espontáneo. (8) Así mismo, tanto la ESHRE como la ASRM concluyen que no hay suficiente evidencia para la resección de leiomiomas en mujeres con PGR. Similarmente ocurre en el síndrome de Asherman y con los pólipos endometriales, por lo que la ESHRE no recomienda tratamiento para ninguna de estas 2 condiciones en mujeres con PGR, mientras que, para ASRM el consenso general es que debido a que los ensayos aleatorios en esta área son difíciles de realizar, la corrección quirúrgica de estos defectos podría ser considerada.

Síndrome antifosfolípidos y trombofilias hereditarias

Entre el 5% - 15% de las pacientes con PGR pueden presentar síndrome antifosfolípido (SAF), por lo que las 3 sociedades mencionadas, recomiendan descartar esta condición en todas las mujeres que cumplan con la definición de PGR, sin embargo, el diagnóstico de SAF únicamente debe realizarse en aquellas que cumplen con los criterios de clasificación de Sapporo revisados (tabla 2). (9)

Todas las guías recomiendan que aquellas mujeres con PGR en las que se llegó al diagnóstico de SAF, deben recibir bajas dosis de aspirina asociada a heparinas en dosis profilácticas. ESHRE recomienda comenzar con aspirina (75-100 mg al día) antes de la concepción e iniciar dosis profiláctica de heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular) una vez que haya una prueba de embarazo positiva. Se debe destacar que estas recomendaciones únicamente aplican para mujeres en las que el diagnóstico de SAF se haya realizado en el contexto de PGR, el manejo de las pacientes con SAF se escapa de los objetivos de esta revisión.

La literatura en cuanto a la relación de las trombofilias hereditarias y PGR es extensa y contradictoria, así las cosas, ninguna de las guías actuales recomienda el cribado de este tipo de patologías en mujeres que únicamente cumplen con la definición de PGR.

Se hace el diagnóstico de síndrome antifosfolípidos si se cumplen al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio:

Criterios clínicos

1. Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos*.
2. Morbilidad obstétrica cualquiera de las siguientes:
 - A. Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal de diez o más semanas de gestación.
 - B. Uno o más nacimientos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: (I) eclampsia o preeclampsia grave, o, (II) características reconocidas de insuficiencia placentaria. **
 - C. Tres o más abortos espontáneos consecutivos sin explicación antes de la décima semana de gestación, excluidas las anomalías anatómicas u hormonales de la madre y las causas cromosómicas paternas y maternas.

Criterios de laboratorio: presencia de uno o más de los siguientes anticuerpos antifosfolípidos en dos o más ocasiones con un intervalo de al menos 12 semanas y no mayor de 5 años

1. Anticoagulante lúpico en plasma, detectado de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
2. Anticuerpo anticardiolipina de isotipo IgG o IgM en suero o plasma, presente en títulos medio o alto (> 40 unidades GPL o MPL, o mayor del percentil 99 ***), medidos mediante ELISA.
3. Anticuerpos anti-beta-2 glicoproteína-I de isotipo IgG o IgM en suero o plasma, medido mediante ELISA.

Tabla 2. Criterios de clasificación de Sapporo revisados

Modificada de: (9)

* La trombosis venosa superficial no está incluida en los criterios clínicos.

** Las características generalmente aceptadas de insuficiencia placentaria incluyen: (I) pruebas de vigilancia fetal anormales o no tranquilizadoras, por ejemplo, una prueba sin estrés no reactiva, sugestiva de hipoxemia fetal; (II) análisis de forma de onda de flujo Doppler anormal que sugiere hipoxemia fetal, por ejemplo, ausencia de flujo telediastólico en la arteria umbilical; (III) oligohidramnios; o (IV) un peso posnatal menor al percentil 10 para la edad gestacional.

*** GPL (del inglés IgG phospholipids) y MPL (del inglés IgM phospholipids). 1 unidad GPL o MPL es igual a 1µ de IgG o IgM.

Trastornos endocrinos

En general, dentro de este grupo se destacan los trastornos tiroideos. Si bien la tirotoxicosis se ha relacionado con aborto espontáneo, existen muy pocos estudios que examinen la asociación de esta condición y PGR; mientras que, en todas las guías revisadas, se recomienda descartar hipotiroidismo clínico y en caso de hacer el diagnóstico de este, iniciar tratamiento con levotiroxina.

En cuanto a las pacientes con hipotiroidismo subclínico y aquellas eutiroides con anticuerpos antiperoxidasa (AntiTPO) positivos la evidencia es controversial, sin embargo, cuando

se ha intentado evaluar el impacto del inicio de levotiroxina, antes de un nuevo embarazo, no se ha encontrado mayores tasas de nacidos vivos. Si bien ESHRE recomienda solicitar AntiTPO en mujeres con PGR, aclaran que no hay pruebas suficientes para respaldar el tratamiento con levotiroxina por fuera de ensayos clínicos. (2) Por lo anterior, a la fecha, únicamente se recomienda el manejo con levotiroxina en pacientes con PGR en quienes se realizó el diagnóstico de hipotiroidismo clínico.

A pesar de que ASMR sugiere solicitar paraclínicos para descartar hiperprolactinemia y diabetes mellitus en todas las mujeres con PGR, ESRHE propone un enfoque más selectivo basado en la anamnesis y el examen físico. Teniendo en cuenta el contexto del sistema de salud colombiano, se recomienda solicitar prolactina sérica únicamente en mujeres con historia de amenorrea o galactorrea y descartar diabetes mellitus en aquellas con manifestaciones clínica que hagan sospechar esta enfermedad.

Otras alteraciones tales como la resistencia a la insulina, déficit de vitamina D, insuficiencia de la fase lútea o hiperhomocisteinemia, no deben ser evaluadas de rutina en mujeres con PGR, pues la evidencia a la fecha es contradictoria.

Conclusiones

El diagnóstico de esta entidad, al ser retrospectivo, se logra fácilmente con una adecuada anamnesis. Una vez se cumple con la definición de PGR, se recomendará a todas las mujeres medidas generales tales como adoptar hábitos de vida saludable (por ejemplo: evitar el cigarrillo y el consumo de alcohol), y recomendaciones para el manejo de la obesidad o sobrepeso si se presentan; así mismo, algunas parejas pueden estar muy afectadas emocionalmente, por lo que el apoyo de psicología es de gran ayuda. (2)

Con la evidencia actual, en toda mujer con PGR se debe descartar la presencia de hipotiroidismo, SAF o alteraciones uterinas estructurales y manejarlas según lo anteriormente expuesto. La búsqueda de otras alteraciones será guiada según la historia clínica y el examen físico, mientras que, la evaluación de los factores genéticos quedará a discreción del especialista. Cabe mencionar que, hasta en el 50% de los casos serán mujeres con pérdida gestacional recurrente idiopática, en las que los tratamientos empíricos intentados a la fecha no han demostrado mejores desenlaces, a pesar de ello, el pronóstico es bueno, con tasas de nacidos vivos después de evaluaciones diagnósticas normales de hasta 77%. (10)

Teniendo en cuenta lo anterior, no se recomienda ningún tratamiento adicional a las medidas generales, en mujeres en las que luego de la evaluación no se encuentra una posible causa.

Bibliografía

1. J. M. Shorter, J. M. Atrio, and C. A. Schreiber, "Management of early pregnancy loss, with a focus on patient centered care," *Semin. Perinatol.*, vol. 43, no. 2, pp. 84–94, 2019, doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.005.
2. R. Bender Atik et al., "ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss," *Hum. Reprod. Open*, vol. 2018, no. 2, pp. 1–12, 2018, doi: 10.1093/hropen/hoy004.
3. E. Dimitriadis, E. Menkhorst, S. Saito, W. H. Kutteh, and J. J. Brosens, "Recurrent pregnancy loss," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 6, no. 1, p. 98, 2020, doi: 10.1038/s41572-020-00228-z.
4. D. B. McQueen and R. B. Lathi, "Miscarriage chromosome testing: Indications, benefits and methodologies," *Semin. Perinatol.*, vol. 43, no. 2, pp. 101–104, 2019, doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.007.
5. A. Youssef, N. Vermeulen, E. E. L. O. Lashley, M. Goddijn, and M. L. P. van der Hoorn, "Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 39, no. 3, pp. 497–503, 2019, doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.008.
6. D. Khalife, G. Ghazeeri, and W. Kutteh, "Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile," *Semin. Perinatol.*, vol. 43, no. 2, pp. 105–115, 2019, doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.008.
7. J. F. W. Rikken, C. R. Kowalik, M. H. Emanuel, M. Y. Bongers, T. Spinder, and J. H. De Kruif, "The randomised uterine septum transection trial (TRUST): design and protocol," pp. 1–5, 2018.
8. A. C. Sundermann, D. R. Velez Edwards, M. J. Bray, S. H. Jones, S. M. Latham, and K. E. Hartmann, "Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis," *Obstet. Gynecol.*, vol. 130, no. 5, pp. 1065–1072, Nov. 2017, doi: 10.1097/AOG.0000000000002313.
9. S. Miyakis et al., "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 4, no. 2, pp. 295–306, Feb. 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
10. K. Clifford, R. Rai, and L. Regan, "Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage," *Hum. Reprod.*, vol. 12, no. 2, pp. 387–389, 1997.