

PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
Bárbara Romero Maria Pilar Tirado	Bárbara Romero	05/2019
		Fecha revisión
		07/2023

DEFINICIÓN

Se considera aborto de repetición (AR) la pérdida de dos o más gestaciones clínicas antes de la semana 22 de embarazo, pudiendo ser consecutivas o no.

Según últimos estudios, los abortos no visualizados (abortos bioquímicos y gestaciones ectópicas o de localización desconocida) parecen afectar la probabilidad de tener un recién nacido (RN) de la misma forma que los abortos clínicos. Por ello se recomienda incluir en la definición estas gestaciones y el empleo de la terminología "**pérdida gestacional recurrente**" (RPL, del inglés *recurrent pregnancy loss*) que incluye además las gestaciones no visualizadas y reservar el término "aborto recurrente" para describir los casos en los que todas las pérdidas gestacionales han sido confirmadas ecográficamente como intrauterinas.

EPIDEMIOLOGIA

El aborto espontáneo es la complicación más frecuente del embarazo, ocurriendo en aproximadamente el 15-20% de las gestaciones reconocidas clínicamente.

Las estadísticas indican que entre el 2 % y el 5 % de parejas en edad reproductiva presentan dos o más abortos y alrededor del 1% tienen tres o más abortos.

Las posibilidades de repetición del aborto tras dos o tres abortos anteriores son similares (24-30% tras 2 abortos y 30-33% tras 3 abortos) y por ello se recomienda iniciar el estudio tras 2 abortos

El pronóstico general de estas pacientes suele ser bueno, según los estudios entre el 55-70% de las pacientes con RPL consiguen una gestación evolutiva posterior.

La edad de la mujer y el nº de abortos previos son los principales predictores de un nuevo aborto:

- Conforme aumenta la edad de la mujer, disminuye la fertilidad y aumenta la tasa de aborto, principalmente a partir de los 40 años. La edad del hombre se ha relacionado con aborto espontáneo, pero no con RPL.
- A mayor nº de abortos previos, mayor probabilidad de volver a tener otra pérdida gestacional.

ETIOLOGÍA Y TRATAMIENTO

Entre el 40-50% de los casos no se encuentra una causa que lo justifique. El tratamiento dependerá de la causa del aborto, siendo lo ideal que el tratamiento sea específico para la patología identificada.

En el RPL idiopático, ningún tratamiento empírico ha demostrado mejorar la probabilidad de recién nacido.

Las únicas causas demostradas hasta la fecha de RPL son las causas genéticas, y el Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF).

CAUSAS GENÉTICAS

- Embrionarias: Causa más frecuente de aborto
 - 40-60% de los abortos espontáneos
 - La mayor parte “de novo”
 - Alteraciones numéricas en el 25-50% de los casos
 - Aumenta con la edad materna
 - Disminuye conforme aumenta el número de abortos previos
 - Se recomienda el estudio genético de los restos abortivos, ideal mediante array-CGH para reducir la contaminación materna (*figura 1*).
- Paternas:
 - 2-8% de los AR (frente al 0,5% en la población general)
 - Más frecuente: alteraciones estructurales (translocaciones-inversiones)
 - Mayor probabilidad si antecedentes familiares de abortos
 - Mayor probabilidad si edad materna joven
 - Se recomienda el estudio del cariotipo de ambos progenitores

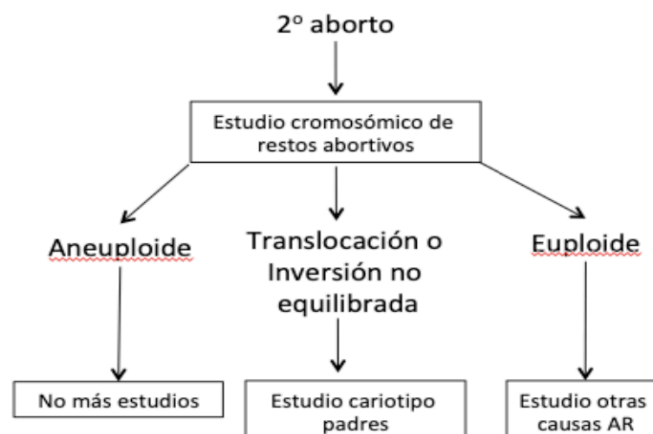


Figura 1.- Algoritmo propuesto en casos de AR: evaluación y tratamiento basado en el análisis cromosómico mediante micro-array de los restos abortivos a partir del 2º aborto. Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. Hum Reprod 2018, 33 (4)579-87

En el caso de alteraciones genéticas, se puede realizar un diagnóstico genético preimplantacional, y en determinados casos se recomienda el cribado genético preimplantacional (PGT-A).

Siguiendo las recomendaciones de la SEF, el PGT-A sirve de diagnóstico del origen del aborto, y, aunque no aumenta la tasa acumulada de RN por ciclo, sí reduce la probabilidad de nuevo aborto, acortando el tiempo hasta conseguir un embarazo evolutivo. Se recomienda su realización:

- con dos o más abortos en pacientes ≥ 35 años
- con tres o más abortos en menores de 35 años
- con dos o más abortos en menores de 35 años con infertilidad asociada

SAAF

Es la única causa no genética que ha demostrado ser origen de RPL, siendo responsable del 10-15% de los casos.

Su diagnóstico se establece según los criterios revisados de Sapporo, debiendo cumplirse tanto 1 criterio clínico como 1 criterio analítico, con títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina, antiglicoproteína B2 o anticoagulante lúpico, en 2 determinaciones separadas al menos 12 semanas (figura 2).

Su tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (75-150 mg/día) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas desde confirmación de embarazo reduce la probabilidad de un nuevo aborto.

Criterios Sydney 2006 (modificados de Sapporo) para la clasificación del síndrome antifosfolípido	
Criterios clínicos	
Trombosis vascular	■ Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos, que ocurra en cualquier tejido u órgano, demostrado por criterios objetivos (imagen y/o anatomía patológica). Ausencia de inflamación en la pared vascular
Complicaciones del embarazo	■ Una o más muertes no explicadas de fetos morfológicamente normales (según ecografía o examen directo) después de la semana 10 de gestación ■ Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales, antes de la semana 34 de gestación debido a preeclampsia grave o eclampsia o insuficiencia placentaria ■ Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados, antes de la semana 10 de gestación, excluidas causas hormonales, cromosómicas o anatómicas maternas
Criterios de laboratorio	
Anticuerpos anticardiolipina	■ Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM en plasma o suero, a títulos medios o altos (> 40 GPL o MPL o al percentil 99), en 2 o más ocasiones separadas 12 semanas
Anticoagulante lúpico	■ Anticoagulante lúpico detectado en plasma en 2 o más ocasiones separadas 12 semanas
Anticuerpos anti-β_2-glucoproteína	■ Anticuerpos anti-β_2-glucoproteína IgG y/o IgM en plasma o suero (valores superiores al percentil 99), en 2 o más ocasiones separadas 12 semanas

El síndrome antifosfolípido se considera definitivo con la presencia de, al menos, 1 criterio clínico y 1 de laboratorio.

Figura 2.- Criterios de la clasificación de Sapporo revisados para la definición de síndrome antifosfolípidos. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL & Cervera R, et al. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306

OTRAS CAUSAS

- ALTERACIONES ANATÓMICAS UTERINAS

El estudio de la cavidad uterina mediante está indicado en busca de malformaciones congénitas así como de patología adquirida accesible de tratamiento.

Se recomienda el estudio mediante ecografía 3D, utilizando la histeroscopia tanto como método diagnóstico complementario como terapéutico cuando se constata un problema anatómico.

La metroplastia histeroscópica del útero septo/subsepto y del útero hipoplásico o “en T” puede reducir el riesgo de nuevo aborto. No se recomienda en el resto de anomalías congénitas.

En cuanto a las anomalías adquiridas (pólipos, miomas, adherencias...), el tratamiento por histeroscopia no ha demostrado mejorar las tasas de RN, pero se recomienda dada la accesibilidad y baja invasividad de la misma.

No está claro el papel de la histeroscopia ni del scracht endometrial en ausencia de patología.

- TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

Recientes estudios han demostrado una similar prevalencia de trombofilias hereditarias en mujeres con RPL y mujeres sin problemas de fertilidad. Solo se ha encontrado relación entre la mutación del Factor V Leiden y la Mutación G20210a de la protrombina con los abortos tardíos. Sin embargo, esta relación no se ha demostrado en abortos < 10 semanas, por lo que en estos casos no se recomienda su estudio sistemático.

Además, en pacientes portadoras de una trombofilia y RPL, no existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con HBPM. La eficacia de la tromboprofilaxis con HBPM en pacientes con abortos repetidos de primer trimestre con trombofilia hereditaria diagnosticada pero sin antecedentes trombóticos no ha sido evaluada en ensayos clínicos randomizados. Por lo que tanto no se recomienda el tratamiento con HBPM en este subgrupo de pacientes.

En ausencia de trombofilia, congénita o adquirida, la aspirina y/o la heparina no han demostrado efecto beneficioso, no recomendándose por tanto su uso.

- CAUSAS ALOINMUNES Y OTRAS AUTOINMUNES

No se recomienda de rutina el estudio de las células NK, KIR, los ac antiparentales o diferentes test de activación celular in vitro fuera de estudios de investigación.

En pacientes con patologías/alteraciones autoinmunes de base y RPL, se recomienda el estudio individualizado de autoinmunidad (equipos multidisciplinares).

El uso de forma empírica de distintos tratamientos inmunomoduladores no se recomienda, salvo en pacientes con patología o alteraciones inmunológicas, o en el contexto de estudios de investigación.

- OTRAS:

- Anticuerpos antitransglutaminasa.- La celiaquía sin tratar parece aumentar el riesgo de aborto. Podría solicitarse su estudio ante la sospecha clínica.
- Vitamina D.- No se ha demostrado una asociación clara con RPL, ni los suplementos con vitamina D han demostrado mejorar el pronóstico en estas pacientes.
- Resistencia a la Insulina, hiperprolactinemia, insuficiencia cuerpo lúteo o síndrome de ovario poliquístico.- No asociados con RPL, no se recomienda su estudio de rutina
- Obesidad: asociada con mayor riesgo de aborto. La modificación del estilo de vida, evitando tabaco, alcohol y stress deben aconsejarse para mejorar el pronóstico reproductivo.
- Disfunción tiroidea: Se recomienda el estudio de la TSH dentro del estudio básico de las pacientes con RPL, y si los valores son superiores a 2,5 mUI/L se solicitarán los anticuerpos antiperoxidasa (aTPO). El tratamiento de la paciente con hipotiroidismo y RPL se asocia a una reducción de la recurrencia de aborto.
- En cuanto a la suplementación con Progesterona vaginal, no hay evidencia suficiente para recomendarla, aunque su uso forma parte de las medidas generales y los cuidados emocionales conocidos como “tender loving care”.
- Causas masculinas: No existe indicación para el estudio rutinario de la fragmentación del DNA espermático, el FISH de espermatozoides ni las microdelecciones del cr Y en el diagnóstico etiológico del RPL.
- Causas Infecciosas: no hay datos sólidos en la actualidad que justifiquen la realización de cultivos endometriales ni tratamientos antibióticos empíricos en pacientes con RPL.

La tendencia actual en el abordaje del AR es **estudiar solamente las causas demostradas**, y si éstas son normales, no estudiar el resto, sino entender que, a veces, el aborto se produce más por un **fallo en los mecanismos reguladores y de control de calidad embrionaria** que deberían evitar que una gestación anómala cromosómicamente llegue a ser gestación clínica.

Por tanto, en pacientes con AR, se recomienda de rutina el estudio de:

- Anamnesis detallada (antecedentes familiares y personales de enfermedades genéticas, abortos de repetición, enfermedad tromboembólica, endocrinopatías, problemas inmunológicos, tóxicos, tipos de abortos y edad gestacional)
- Exploración física, IMC
- Examen físico pélvico y uterino, con valoración de cavidad uterina (eco 2D y 3D) y/o histerosonografía y/o histerosalpingografía y/o histeroscopia y/o resonancia magnética según disponibilidad y los hallazgos)
- Anticuerpos antifosfolípidos
- Función tiroidea: TSH. Si superior a 2,5 mUI/L, solicitar Ac antiTPO
- Cariotipo a ambos miembros de la pareja
- Estudio cromosómico de restos abortivos mediante array-CGH
- Otros estudios serán realizados según sospecha tras la anamnesis y clínica.

Pruebas diagnósticas según recomendaciones de la SEF

	Hacer	Se podrían hacer	No hacer de entrada
Cariotipos paternos	X		
Cariotipo restos abortivos	X		
SAAF	X		
Anatómicas	Eco 3D		HSC
Glucemia	Dentro del estudio preconcepcional		
TSH	Dentro del estudio preconcepcional		
AntiTPO			si TSH > 2,5
PRL			X
V Leiden y Mutación 20210 Protrombina		X	
FISH espermatozoides, Fragmentación DNA espermático, microdel Y			X
Autoinmunes (KIR, NK, vit D, TG...)			X

BIBLIOGRAFIA

- European Society of Human Reproduction and Embriología (ESHRE) 2022. Recurrent pregnancy loss. ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group
- Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definitive cause of pregnancy loss in over 90% of patients. Hum Reprod 2018;33 (4):579-587
- Rasmark Roepke E, Hellgren M, Hjertberg R, Blomqvist L, Matthiesen L, Henic E, Lalitkumar S, Strandell A. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss - a systematic review and meta-analyses. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018; 97: 921-941
- Recomendaciones para el manejo del aborto recurrente. Grupo de Trabajo de Fracaso Reproductivo de la SEF. 2019. En: <https://www.sefertilidad.net/docs/recomendacionesAR.pdf>
- Sociedad Española de Fertilidad 2019. Grupo de Trabajo de Fracaso Reproductivo. Recomendaciones para el manejo del aborto recurrente (AR)
- Sociedad Española de Fertilidad 2022. Guías clínicas SEF: Pérdida gestacional recurrente: diagnóstico y abordaje.