

GINECOLOGÍA

UNA ACTUALIZACIÓN EN ABORTO RECURRENTE

Claudio Murillo Matamoros*
Oscar Murillo Rodríguez**

SUMMARY

Spontaneous pregnancy loss is a surprisingly common occurrence, with approximately 15% of all clinically recognized pregnancies resulting in pregnancy failure. Recurrent pregnancy loss (has been inconsistently defined. It is defined as 3 consecutive pregnancy losses prior to 20 weeks from the last menstrual period, it affects approximately from 1% to 2% of women. However, there is a great difficulty to evaluate correctly a specific therapy, because 50% of untreated couples conceive a normal baby in the next pregnancy. Because of this reason, physicians do not follow

the right procedure to diagnose this condition, hence the correct treatment is difficult to achieve. The object of this review is to analyze the problem clinically and therapeutically, reviewing the most current and frequent etiologies in this disorder. In detail, the review gives us the recommendations for early detection of the disease and emphasizes that the management must be based on evidences, avoiding experimental or unproven treatments. With the development of technology it has been noticed a change in the incidence of different etiologies demonstrating that recurrent

abortion is one main causes of abortion.

Key Words: recurrent pregnancy loss, recurrent miscarriage, recurrent abortion, spontaneous abortion.

INTRODUCCIÓN

El aborto espontáneo es la complicación más común del embarazo, y se define como la pérdida del embarazo antes del término de las 20 semanas de gestación. El aborto recurrente en su definición más amplia, se define como 2 o 3 pérdidas consecutivas del embarazo antes de las 20 semanas de gestación, todas con

**"Médico-Cirujano" UCIMED C.A.I.S Puriscal Código 10693

***"Médico-Cirujano" UCIMED

Agradecimiento: Dr. Juan Carlos Murillo Ramírez "Especialista en Ginecoobstetricia". UCR

fetos que pesan menos de 500g. [4]. El aborto recurrente puede ser primario o secundario. Se denomina abortadora recurrente primaria, si la pareja no ha tenido embarazos viables entre sí, y abortadora secundaria, si ha existido al menos uno viable previo, independientemente del número de embarazos perdidos. El aborto espontáneo es sin duda la complicación más frecuente de cualquier embarazo, estimándose que un 15% de las gestaciones reconocidas (embarazos clínicos) terminan en aborto, y aproximadamente el 25% de las mujeres experimentarán un aborto clínico a lo largo de su vida reproductiva. Esta cifra parece subvalorada si consideramos que entre un 30-50% de embarazos se detienen precozmente en su desarrollo. Los llamados embarazos

subclínicos, que en su mayoría, la mujer no alcanza a reconocer por presentar escaso o ningún atraso menstrual. Dichos abortos obedecen principalmente a un desorden cromosómico esporádico de esa gestación en particular y no constituyen un factor de riesgo para embarazos futuros. Afortunadamente solo el 5% de las parejas en edad reproductiva experimentan 2 abortos espontáneos clínicamente consecutivos, y entre 1-3 % sufren 3 o más abortos. La importancia de distinguir entre aborto esporádico y recurrente radica tanto en el pronóstico como en la necesidad de realizar estudios en la pareja. Aquellas con aborto esporádico tendrán un 80% de éxito en su siguiente embarazo sin mediar tratamiento alguno, no justificándose en general la solici-

tud de exámenes complementarios. Por el contrario, las parejas con aborto recurrente tendrán sólo 50-60% de éxito global en su siguiente embarazo no tratado, siendo múltiples los factores que pudieran condicionar el mal resultado reproductivo, y que es preciso investigar [39]. El riesgo de tener un aborto espontáneo es de aproximadamente 15%, y este riesgo aumenta 26% después de dos pérdidas clínicas de embarazo, 32% después de tres y 40% después de cuatro pérdidas de embarazo espontáneas consecutivas [Tabla 1]. Lo cual sugiere el papel de la evaluación después de 2 embarazos en pacientes sin nacimientos vivos previos. El Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) establece que después de 3 pérdidas todas las parejas deben ser evaluadas formalmente.

Tabla 1. Tasa de aborto clínico espontáneo según el número de abortos previos y la presencia o no de nacidos vivos previos

Nº de abortos previos	Tasa de aborto clínico (%) (sin nacidos vivos)	Tasa de aborto clínico (%) (con nacidos vivos)
0	12.3	12.3
1	19	23.7
2	35	26.2
3	47	32.2

Tabla1. . Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M et al. Trisomy recurrence: are consideration based on North American data. Am J Hum Genet 2004; 75:376-85.

Afortunadamente solo el 5% de las parejas en edad reproductiva experimentan 2 abortos espontáneos clínicamente consecutivos, y entre 1-3 % sufren 3 o más abortos. En un 50% de los casos, la etiología se desconoce y se han propuesto algunas causas cromosómicas, genéticas anatómicas, endocrinológicas, infecciosas, consumo de alcohol, fumado, exposición a factores ambientales como el plomo, mercurio, óxido de etileno y radiaciones ionizantes. Así como, factores autoinmunes y aloinmunes juegan un papel en la falla inmunológica del embarazo en mujeres con aborto recurrente.

FACTORES INMUNOLÓGICOS

Durante el embarazo son numerosos los cambios en la respuesta inmune que experimenta la mujer ante la presencia del embrión. Pese a que éste hereda antígenos de ambos progenitores, normalmente no es rechazado por la madre debido a una modulación de la inmunidad más que a una supresión propiamente. El éxito del embarazo en el contexto de reacciones inmunes maternas potenciales ha sido ampliamente atribuido a la placenta, la cual se ha visto que funciona como una barrera inmunológica. Al respecto se han descrito múltiples mecanismos

por los cuales el embrión podría estar protegido durante el embarazo, como la falta de expresión trofoblástica de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en su superficie, que cuando es reconocido por el sistema inmune materno detona mecanismos aloinmunes esenciales para el desarrollo de la inmunotolerancia materna [7]. Así mismo se ha propuesto la respuesta inmune humoral con predominio de citokinas del tipo TH2 (interleukinas 4, 5, 6, 10 y 13), en lugar de una respuesta citotóxica TH1 (interleucina 2, factor de necrosis tumoral alfa y beta, interferón gamma) [23,3]. Se desconoce si la producción de citocina Th1 es la que causa aborto espontáneo o éste ocurre después de la muerte fetal. Otros mecanismos conllevan la disminución de expresión de las células NK a nivel endometrial [17], la disminución de ligandos apotóticos como el sistema Fas/FasL, que impedirían la acción citotóxica de células inmunes activadas ante la presencia de anticuerpos bloqueadores. [31]. En comparación con mujeres que llevan el embarazo a término, aquéllas con aborto habitual comparten más antígenos HLA con sus parejas, y tienen menores respuestas contra el antígeno paterno, con valores más bajos de anticuerpos

bloqueadores o tóxicos contra leucocitos [6]. Es posible que la respuesta inmunitaria materna no sea tan efectiva para proteger el embarazo, lo que deriva en la pérdida del mismo. Desgraciadamente no se dispone de suficiente evidencia para solicitar el estudio rutinario de factores inmunológicos en parejas con aborto recurrente, mucho menos para recomendar tratamientos [Tabla 4], como la inmunización con leucocitos paternos o con linfocitos de donante [32] o uso de inmunoglobulina intravenosa, pues su eficacia aún no ha sido probada [14]. El uso de corticosteroides no está indicado en pacientes con aborto recurrente y anticuerpos antinucleares positivos, a menos que existan criterios clínicos de actividad de artritis reumatoidea. De hecho, su uso se ha asociado a un aumento de complicaciones maternas y fetales, sin demostrarse efecto positivo en las tasas de recién nacido vivo [21]. Recientemente se propuso la vitamina D3 como un nuevo agente inmunomodulador para el tratamiento de mujeres con aborto recurrente ya que pertenece a la clase de enfermedad inmunitaria Th1 [2].

FACTORES GENÉTICOS

Los factores genéticos son la causa

principal de aborto recurrente hoy día, con aproximadamente un 50%-60% [39, 36]. La mayoría de estas alteraciones son causadas por anormalidades numéricas cromosomales, las cuales se producen por errores durante la gametogénesis, la fertilización o la división del óvulo ya fertilizado [39]. La principal alteración numérica cromosómica son las aneuploidías, dentro de las cuales las más frecuentes son las trisomías autonómicas con un 50% de los abortos por anomalías cromosómicas [16, 39, 36]. La trisomía 16 es la más frecuente, seguida por la trisomía 22. Las poliploidías se encuentran en segundo lugar con un 10% de los abortos por aneuploidías, las monosomias de tercer lugar con un 7% siendo la monosomía 45, X la más frecuente [39]. Las alteraciones estructurales cromosomales ocupan de un 1% - 5% de los abortos [36]. Las cuales pueden ser inversiones, inserciones o translocaciones balanceadas, cuya causa más probable es por herencia, ya sea materna o paterna. Se pueden presentar también causas genéticas no relacionadas con alteraciones en los cromosomas del embrión, los cuales ocupan aproximadamente un 40% de las causas de aborto recurrente por factor genético. Su incidencia aumenta entre mayor sea el número de perdidas y menor

sea la edad de la madre. Dentro de estas causas se encuentran los factores maternos y factores paternos (alteración cromosómica del espermatozoide). Entre los factores maternos están el síndrome antifosfolípido, trombofilia y la alteración en la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular, el cual regula la angiogénesis en el momento de la implantación [16]. El diagnóstico de estas anomalías se realiza por medio del estudio genético pre-implantación [tabla 4], el cual disminuye la tasa de aborto recurrente, sobre todo en mujeres mayores de 35 años.

FACTORES ANATÓMICOS

Las anormalidades anatómicas representan del 10-15% de los casos de aborto recurrente y se cree que causan abortos involuntarios debido a que interrumpen la vascularización del endometrio, provocando una anormal e inadecuada placentación [18]. Estas incluyen anormalidades uterinas congénitas, incompetencia cervical, leiomiomas submucosos, anomalías secundarias a la exposición intrauterina a dietilestilbestrol (DES) y síndrome de Asherman. Una de las mayores dificultades es la asesoría de las parejas es que cerca de 50% de

las mujeres con defectos uterinos no tiene problemas reproductivos. Por lo general las pérdidas por anormalidades anatómicas ocurren en el segundo trimestre. El útero septado es la anomalía congénita que más se relaciona con aborto recurrente, con un riesgo de hasta 76% de aborto espontáneo entre los pacientes afectados [18]. La interferencia con la implantación, la falta de suministro sanguíneo adecuado y la restricción del crecimiento son los mecanismos posibles de la pérdida recurrente [38]. La posibilidad de tener un hijo vivo con esta alteración es de 28%, con incidencia de aborto de 80% y parto pretérmino de 12 a 33% [42]. El útero unicornio y bícorne se relacionan con menor frecuencia. La presencia de adherencias intrauterinas, impactan la placentación, por vascularización deficiente y resulta en pérdida temprana del embarazo. Uno de los síndromes más conocidos es el de Asherman, que provoca amenorrea postraumática [9]. El legrado es la explicación usual, con adherencias que se desarrollan si el legrado se realiza 3-4 semanas después del nacimiento. La presencia de leiomiomas intramurales mayores a 5 cm, así como leiomiomas submucosos de cualquier tamaño, pueden causar aborto recurrente [2]. La incom-

petencia cervical puede ser consecuencia de anormalidades congénitas (p.ej., exposición a DES), traumatismo por dilatación y grado excesivo o biopsia cónica y tal vez por influencias hormonales. Casi siempre se manifiesta a mediados del segundo trimestre o al principio del tercero con dilatación cervical rápida e indolora. Si se descartan otras causas de pérdidas recurrentes y la presunta es la incompetencia cervical, se recomienda un cerclaje cervical entre las semanas 10 -14 de gestación [Tabla 4]. Los índices de éxito con cerclaje son 85 a 90%. Si la sutura se coloca externamente, se remueve usualmente a la semana 38 de gestación, y se permite el nacimiento vaginal. La resección histeroscópica de las adherencias intrauterinas y del septum intrauterino es el tratamiento de elección en mujeres con útero septado e historia de pérdida del embarazo [28]. [Tabla 4]. Los pacientes a los que se les reseca histeroscópicamente el septum tienen tasas de parto de 75% y tasas de nacidos vivos de 85%. [11] La miomectomía debe ser considerada en casos de fibroides submucosos o cualquier tipo de fibroides mayores a 5 cm [42]. La resección ha mostrado que mejora la tasa de nacidos vivos de 57%-93% [2]. Algunos autores prescriben progestágenos dos semanas previas al trata-

miento, con la finalidad de tener un endometrio más delgado, que las glándulas sean más planas y permitan identificar mejor las lesiones, para efectuar un mejor tratamiento quirúrgico y diagnóstico [28].

TROMBOFILIA

Un componente vital y esencial es el sano crecimiento y desarrollo de la vasculatura placentaria. Si la madre tiene una tendencia hacia la trombosis, la placenta se desarrolla en un microambiente trombogénico, lo cual conlleva a múltiples pequeños infartos en la superficie uteroplacentaria e interfiere con la función placentaria. La primera manifestación sería una trombosis venosa profunda durante el embarazo [29]. La incidencia de trombofilia ya sea congénita o adquirida, es mayor al 10% entre la raza blanca [Tabla 3]. El mecanismo teórico que induce patología en el embarazo es la vasculopatía en el lecho placentario. La mutación del factor V de Leiden es la trombofilia heredada más común. Consiste en una sustitución de glutamina por arginina en la posición 506 en la proteína del factor V. Esta mutación en el factor V conlleva a un defecto en la unión del complejo proteína C activada, así el factor V no puede ser debidamente inhibido [20]. La segunda cau-

sa de trombofilia es mutación G20210A de protrombina, con una incidencia de 5% en raza blanca. Causa una concentración excesiva de protrombina en la circulación [30]. Trombofilias menos comunes incluyen la deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S y deficiencia de antitrombina III. Cualquiera de las 3 contribuyen con un camino trombolítico y los estados homocigotos no son compatibles con la vida. El tratamiento para las trombofilias heredadas incluye la heparina subcutánea. La heparina de bajo peso molecular (HBPM) se prefiere a la heparina no fraccionada, debido a que induce menos osteoporosis, una mucha menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina, así como una menor aplicación de inyecciones diarias [37]. Todas las mujeres que reciben heparina deberían recibir vitamina D y Calcio. Los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante del lupus y anticuerpos contra anticardiolipina) [44] reaccionan con proteínas del endotelio e inducen la activación plaquetaria y trombosis. Hipótesis alternativas acerca del efecto deletéreo de los anticuerpos antifosfolípidos hacia el embarazo incluyen una reacción específica al trofoblasto expuesto en el lecho vascular placentario, el cual es citotóxico [5].

Tabla 2 Diagnóstico de síndrome antifosfolípido	
Criterios Clínicos	
Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso	
Uno o más abortos inexplicados de un feto morfológicamente normal de más de 10 semanas	
Uno o más partos prematuros de 34 o menos semanas secundario a preeclampsia o insuficiencia placentaria severa	
Tres o más abortos recurrentes antes de las 10 semanas en que se ha excluido causas anatómicas, hormonales y genéticas en ambos padres	
Criterios de Laboratorio	
Anticuerpos anticardiolipinas IgG y/o IgM en títulos moderados altos (>40 GPL o MPL)	
Anticoagulante lúpico positivo según guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia	
Anti β 2 glicoproteína 1 IgG y/o IgM en títulos > percentil 99	

Tabla 2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4:295-306.

El síndrome antifosfolípido se caracteriza por la presencia de al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio, resumidos

en la tabla 2. Existe controversia acerca del papel de estos anticuerpos en el primer trimestre [40]. En esta situación a veces son

benéficas las dosis bajas de ácido acetilsalicílico y heparina [34]. La terapia con glucocorticoides no es efectiva [41]. [Tabla 4].

Tabla 3. Comparación de las Principales Etiologías

1980-1984	1990-2010
Incompetencia ístmico-cervical (33.30%)	Trisomías autonómicas (40-50%)
Anomalías congénitas uterinas (12.28%)	Síndrome de ovario poliquístico (17-20%)
Insuficiencia lútea (8.77%)	Útero septado (10-15%)
Toxoplasmosis (7.01%)	Autoinmune (3-15%)
Infecciones urinarias (7.01%)	Poliploidias (10%)
Hipotiroidismo (7.01%)	Trombofilias (10%)
Sinequias uterinas (5.26%)	Monosomía 45X (7%)
Diabetes mellitus (3.50%)	Alteraciones estructurales cromosomales (1-5%)
Brucellosis (3.50%)	Infecciones (0.5 - 5%)
Desconocido (7.01%)	Desconocido (50%)

Tabla 3. Acta Médica Costarricense. Juan Carlos Murillo R. Aborto Habitual. Revista Acta Médica Costarricense Vol 28, Mayo 1984

Tabla 4. Diagnóstico y tratamiento del aborto recurrente

Causa	Diagnóstico	Tratamiento
Error genético	Obtener árbol genealógico de tres generaciones y cariotipo de ambos padres y cualquier material abortado	Inseminación artificial por donador, transferencia embrionaria, diagnóstico previo a la implantación o pruebas prenatales en las concepciones siguientes
Anormalidades anatómicas del aparato reproductor	Realizar histerosalpingograma o histeroscopía	Operación uterina: resección histeroscópica, miomectomía. Cerclaje cervical (abdominal o vaginal), reconstrucción del istmo cervical
Anormalidades hormonales	Realizar estudios de laboratorio para T_4 y TSH, progesterona sérica o biopsia endometrial durante la fase lútea, y considerar prueba de tolerancia a glucosa	Reposición hormonal tiroidea, progesterona o citrato de clomifeno, dieta para diabético o insulina, según esté indicado
Infección	Obtener cultivos cervicales para Chlamydia y gonorrea; considerar cultivos para Mycoplasma y Ureaplasma	Antibióticos apropiados
Enfermedad sistémica	Evaluar la presión arterial, función renal, buscar anticoagulante de lupus y anticuerpo contra cardiolipina	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico y heparina
Agentes exógenos	Antecedentes de la paciente y detección de drogas	Desalentar tabaquismo, consumo de alcohol y drogas
Factores inmunitarios	No hay pruebas disponibles con facilidad	Tratamiento de investigación.

Tabla4. Alan H. De Cherney, Lauren Nathan, T.Murphy Goodwin, Neri Laufer. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos, 9^a edición. México: Manual Moderno, 2007: 272.

FACTORES ENDOCRINOLÓGICOS

Componen de un 17% a un 20% de los abortos recurrentes [15]. Pueden originarse ya sea en el eje del sistema nervioso central – hipotálamo – hipófisis – ovario,

o por alteraciones en la tiroides, insulina, glándulas suprarrenales, prolactina entre otros [29]. Las principales etiologías endocrinológicas son el síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), diabetes mellitus, hipotiroidismo y el defecto de la fase lútea. El SOPQ

se presenta aproximadamente en un 40% de los abortos recurrentes, y aumenta en un 25% - 40% el riesgo de que esté presente. Este síndrome se presenta con resistencia a la insulina, produciendo hiperinsulinemia, la cual se ha relacionado con el aborto

recurrente, también se presenta con hipersecreción de la hormona LH produciendo efectos adversos en el desarrollo del oocito o el endometrio. Su diagnóstico, según el Consenso de Rotterdam sobre el SOPQ del 2003, se realiza al presentar 2 de las siguientes 3 manifestaciones: 1) oligoovulación o anovulación, 2) hiperandrogenismo (signos químicos y/o bioquímicos) y 3) ovario poliquístico en ultrasonido. Su tratamiento consiste en cambios en el estilo de vida, disminución del peso, disminución o eliminación del consumo de licor y tabaco, aumentar la ingesta de ácido fólico, estimular la ovulación con citrato de clomifeno, el cual es el fármaco de primera línea (no se recomienda utilizar metformina si no se demuestra hiperinsulinemia [29]. [Tabla 4]. La diabetes mellitus se considera como una causa de aborto recurrente cuando no se realiza un control metabólico adecuado. No se justifica realizar un screening con hemoglobina glicosilada en pacientes asintomáticas o con glicemias normales [25] [Tabla 4]. El hipotiroidismo aumenta el riesgo de aborto recurrente si no es tratado, por lo que se recomienda el realizar estudios de TSH en toda paciente con historia de aborto recurrente [25]. [Tabla 4]. El defecto de la fase lútea se define como un defecto del cuerpo lúteo, el cual no logra secretar progesterona en altas concentraciones o

la secreta por muy poco tiempo, lo cual produce una transformación inadecuada del endometrio que precede a la implantación [27]. Esta etiología se ha ubicado dentro de las causas del aborto recurrente desde hace tiempo, pero consideramos que se puede descartar como una causa específica, ya que no existe evidencia científica actual que la describa como causante de aborto recurrente, no existen métodos diagnósticos específicos para este defecto y no hay tratamientos que sean específicos para este [27].

FACTORES INFECCIOSOS

Se encuentran dentro de las causas de aborto temprano y tardío, con una incidencia de 0.5% - 5% [15]. Los organismos causantes pueden ser virus, bacterias, micoplasmas y parásitos, de los cuales la bacteria más importante, y la principal causa infecciosa es la *Chlamydia trachomatis*, seguida por el micoplasma *Ureaplasma urealyticum* como segunda causa más frecuente [22]. Dentro de los demás organismos se encuentran *Listeria monocitogenes*, *Campylobacter*, *Salmonella typhi*, *Mycoplasma hominis*, entre otros [8]. TORCH no tiene importancia como factor causal del aborto recurrente [29]. El mecanismo de infección puede ser de diferentes tipos: 1) infección directa del

feto, del útero o la placenta, 2) por presentarse insuficiencia placentaria, 3) por medio de una endometriosis crónica o endocervicitis, 4) amnioitis y 5) por un dispositivo intrauterino infectado [15]. Dentro de estas causas se incluyen las enfermedades genitourinarias, las cuales actualmente no presentan la misma importancia que años atrás, pero aun se toman como causa de aborto en el primer trimestre de embarazo. Su método de acción se basa en la activación inapropiada del sistema inmune materno por una enfermedad inflamatoria del sistema genitourinario, ya sea aguda o crónica, previo al embarazo, lo cual induce un cambio en la actividad inmunológica durante y después de haber sido tratada la infección, lo cual no permite la inhibición de la respuesta inmune hacia el embrión [7]. El diagnóstico y tratamiento depende de la etiología, por lo que no profundizaremos en ese tema en este momento. [Tabla 4].

FACTORES PATERNOS

Hay factores paternos que pueden contribuir o aumentar el riesgo de aborto recurrente, tales como la hiperespermia (conteo espermático mayor a 250 millones/ml), oligospermia (conteo espermático menor a 20 millones/ml) y la edad paterna, ya que hay

estudios que comprueban que mujeres con parejas entre los 35 y 39 años de edad, o mayores de 40 años presenta mayor riesgo de presentar aborto recurrente que en mujeres con parejas menores de 25 años, independientemente de la edad de la mujer y patologías o hábitos asociados [19].

FACTORES ASOCIADOS

Se conoce que la irradiación y los agentes antineoplásicos en dosis elevadas son abortogénicos. El fumar durante el embarazo asocia con aborto espontáneo, ya que la nicotina, un potente vasoconstrictor reduce el flujo uterino y placentario [13, 43]. La exposición a tabaco eleva el riesgo de aborto en 1.4 a 1.8 veces. [33] El alcohol, actuando independientemente del fumado, es un factor de riesgo para el aborto [35]. Mujeres que tomaron alcohol al menos 2 veces por semana tienen el doble de riesgo de tener aborto que las mujeres que no tomaron durante el embarazo, con el incremento del riesgo al triple con la ingestión diaria de alcohol. Así mismo la ingestión de más de dos tazas de café o una bebida cola de 12 onzas [17], incrementa el riesgo de aborto, por lo cual las mujeres embarazadas deben limitar la ingesta de cafeína. Una clara asociación han descrito diversos autores entre obesidad materna y el

riesgo de aborto tanto esporádico como recurrente [10]. Entre los múltiples agentes químicos que se han asociado a pérdidas fetales, el consenso ha aprobado solo algunos pocos. Estos incluyen los gases anestésicos, el arsénico, benceno, solventes, óxido de etileno, formaldehido, pesticidas y ciertos cationes divalentes (plomo, mercurio, cadmio).

CONCLUSIÓN

Durante el paso del tiempo y conforme aumenta la tecnología y el conocimiento sobre las diferentes etiologías del aborto recurrente, ha cambiado la importancia de las mismas como factores causantes relevantes de aborto. Años atrás se le atribuía un alto porcentaje de los abortos recurrentes a la incompetencia ístmico cervical [Tabla 3], la cual actualmente no presenta la misma incidencia, por lo que no se encuentra dentro de las principales causas, gracias a que se han realizado avances en su tratamiento disminuyendo así su influencia en el aborto recurrente. Otra etiología que ha perdido relevancia, inclusive hasta el punto de poder excluirse como factor causal es el defecto de la fase lútea [Tabla 3], el cual alrededor de los años 80 se clasificaba dentro de las tres primeras causas de aborto recurrente, pero actualmente no hay evidencias científicas que respalden su puesto dentro de las

principales etiologías. Hoy en día las tres principales causas conocidas de aborto recurrente son las trisomías, el síndrome de ovario poliquístico y el utero septado [Tabla 3]. Es posible que en los años por venir su incidencia disminuya mientras el conocimiento sobre estas aumente y se planteen nuevos tratamientos.

RESUMEN

El aborto recurrente es sorprendentemente frecuente con aproximadamente un 15% de todos los embarazos clínicos reconocidos resultando en pérdida del embarazo. El aborto recurrente ha sido definido de manera inconsistente. Este se define como 3 ó más abortos espontáneos consecutivos antes de las 20 semanas de gestación y afecta del 1 al 2% de las mujeres. Sin embargo, existe gran dificultad para evaluar correctamente una determinada terapia, ya que el 50% de las parejas no tratadas conciben un hijo normal en el siguiente embarazo. Por lo cual, el clínico continúa omitiendo su metodología diagnóstica impiadiendo con ello un correcto manejo. El presente artículo tiene como objeto analizar el problema desde el punto de vista clínico y terapéutico investigando las etiologías actuales involucradas en esta patología. En detalle nos da las recomendaciones para detectar tempranamente la enfermedad y

enfatiza que su manejo debe ser basado en evidencias, evitando tratamientos experimentales o sin sustento científico. Con el avance en la tecnología se ha visto un cambio en la incidencia de las diferentes etiologías ubicando el aborto recurrente dentro de las principales causas del aborto.

Palabras Clave: Aborto recurrente, aborto espontáneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update*. 2000; 6:614-620.
2. Bubanovic I. 1 alpha, 25-dihydroxy-vitamin-D3 as new immunotherapy in treatment of recurrent spontaneous abortion. *Med Hypotheses* 2004; 63:250-253.
3. Chaouat G, Menu E, De Smedt D, et al; TH1/TH2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: reexamining the TH1/Th2 paradigm. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134: 93.
4. Coulam CB, Clark DA, Beer AE, Kutteh WH, Silver R, Kwak J, Stephenson M. Current clinical options for diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion. Clinical Guidelines Recommendation Committee for Diagnosis and Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38:57-74.
5. Cowchock FS, Reece EA, Balban D, et al: Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1318.
6. Creus M, Ballast J, Fabregues F, Martorell J, Boada M, Penarrubia J, Barri PN, Vanrell JA. Parental human leukocyte antigens and implantation failure after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13:39-43.
7. Culic V, Konjevoda P, Mise K, Kardum G, Matijević T, Pavelić J., Genitourinary diseases prior spontaneous abortion as a risk factor for recurrent pregnancy loss., *Rev. Coll Antropol.* 2009; 33(1):187-192.
8. Daya S. Recurrent miscarriage. Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America, October 1996; 7(4).
9. Fabres C, Arriagada P, Fernández C, Mackenna A, et al. Surgycal treatment and follow up of woman and intermenstrual due to cesarean sections scar defect. Unit of Reproductive Medicine. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12(3):25-28.
10. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R et al. The impact of obesity and insulin resistance on outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16:1086-1091.
11. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical Implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*. 2007; 7:161-174.
12. Grow DR, Iromloo K. Oral contraceptives maintain a very thin endometrium before operative hysteroscopy. *Fertil Steril* 2006; 85:204-207.
13. Harlap S, Shiono PH: Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 1980; 2: 173
14. Heinonen PK. Reproductive performance of women with uterine anomalies after abdominal or hysteroscopic metroplasty or no surgical treatment. *J Am Asoc Gynecol Laparosc* 1997; 4:311-7.
15. Holly B Ford, MD, Danny J Schust, MD, Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy, *Rev Obstet Gynecol*. 2009; 2 (2): 76-83.
16. Jacobs PA, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and live births. In: Vogel F; Sperling K eds. *Human Genetics*. Berlin: Springer-Verlag; 1987; 233-244
17. Katz VL. Spontaneous and recurrent abortion: etiology, diagnosis, treatment. En: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, eds. *Comprehensive Gynecology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2007:16.
18. Kline J, Stein ZA, Susser M et al: Smoking: A risk factor for spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1977; 297:793.
19. K. Kleinhaus, M. Perrin, Y. Friedlander, O Paltiel, D Malaspina, S Harlap, Paternal Age and Spontaneous Abortion, *Rev. Obstetrics & Gynecology* 2006 Agosto; vol. 108, n.2 : 369 – 377.
20. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, et al. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Arch Int Med* 2004; 164:558.
21. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337:148-153.
22. Leigh S, Joe, R.M. Eric, Pregnancy Loss. En: G. Gabbe Stevens, R. Niebyl Jennifer, Leigh S. Joe. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*, 5th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone/ Elsevier, 2007: 24.
23. Lim KJ, Odukoya OA, Ajjan RA, Li TC, Weeyman AP, Cooke ID .The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertil Steril* 2000;73:136-142.
24. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002; 99(2):333-41.
25. Manzur Y. Alejandro, Aborto recurrente, *Rev. Médica Clínica La Condes* 2010; 21 (3): 416-423.
26. Moffet A, Regan L, Braude P. Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ* 2004; 329:1283-1285.
27. Orhan Bukulmez, Aydin Arici, Luteal phase defect: myth or reality, *Rev Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2004; 31(4): 727 – 744
28. Oliveri MA, Henrique BC, Navarrete VJ, Caballero EA y col. Resección histeroscópica del septo uterino en mujeres infériles. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70(5):318-322.
29. Pacheco, José et al, María Isabel de Michelena, Patricia Orihuela, Enfoque actual del aborto recurrente, *rev. An. Fac. med. Lima jun. 2009; 70(2) 123-134*
30. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, et al: Antiphospholipid antibodies in pregnancy: Prevalence and clinical

- associations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:909.
31. Perricone R, De Carolis C, Giacomelli R, Guarino MD, De Sanctis G, Fontana L. GM-CSF and pregnancy: evidence of significantly reduced blood concentrations in unexplained recurrent abortion efficiently reverted by intravenous immunoglobulin treatment. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50:232-237.
 32. Porter TF, La Coursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2:CD000112.
 33. Raga F, Bauset C, Remohi J, et al. Reproductive impact of congenital Müllerian abnormalities. *Hum Reprod*. 1997; 12:2277-2281
 34. Rai R, Cohen H, Dave M, et al: Randomised 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.
 35. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003; 82:182-188.
 36. Rubio C, Simon C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohi J, Pellicer A. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003; 18:182-188.
 37. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, et al. Lupus pregnancy: is heparin a risk factor for osteoporosis? *Lupus* 2001; 10:597-600
 38. Sanders B. Uterine factors and infertility. *J Reprod Med* 2006; 51(3):169-176.
 39. Savitz Da, Sonnenfeld NL, Olshan AF: Review of epidemiologic studies of paternal occupational exposure and spontaneous abortion. *Am J Ind Med* 1994;25:361.
 40. Scott JR, Rote NS, Branch DW: Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987; 70:645.
 41. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al: Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1411.
 42. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 227(5):395-399
 43. Venners SA, Wang X, Chen C et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004; 159:993-1001.
 44. Yamada H, Atsumi T, Kato EH, Shimada S, Morikawa M, Minakami H. Prevalence of diverse antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion. *Fem Steril* 2003; 80:1276-1278.