

El estudio citogenético en el manejo de las parejas con aborto habitual en Cuba

The Cytogenetic Study in The Care of Couples with Recurring Abortion in Cuba

Michel Soriano Torres^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3335-8669>

Arlay Castelví López¹ <https://orcid.org/0000-0002-4145-432X>

Anduriña Barrios Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5957-3538>

Damarys García Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0001-7289-7265>

Luis A. Méndez Rosado¹ <https://orcid.org/0000-0002-4401-0054>

¹Centro Nacional de Genética Médica de Cuba. La Habana.

*Autor para la correspondencia: michel.soriano@cngen.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La pérdida recurrente de embarazos en una pareja constituye una situación de estrés que suele afectar al 1 % de estas. La mitad de los casos permanece sin un diagnóstico preciso a su patología. En Cuba no se cuenta con un registro riguroso de este fenómeno, pero el número de parejas estudiadas cada año por esta razón, en el laboratorio de Citogenética, resulta elevado.

Objetivos: Ofrecer una revisión actualizada para el análisis por técnicas de citogenética a parejas que presentan pérdidas recurrentes de embarazo.

Métodos: Se efectuó una revisión bibliográfica en las bases de datos: *Ebsco host*, *ClinicalKey*, *Pubmed*, *Dynamed Plus* y *SciELO* que reveló el interés por el manejo de los abortos recurrentes y el papel de los estudios cromosómicos en el proceso.

Análisis de información: A pesar de las diferencias existentes, para considerar una pareja con pérdidas recurrentes ha sido determinado que bastan dos pérdidas ocurridas antes de las 20 semanas de gestación para comenzar un análisis en el cual se incluye la realización de un cariotipo. Los investigadores sugieren realizar un estudio al producto de la concepción para considerar la importancia de estudiar a los padres.

Conclusiones: Identificar una causa cromosómica para el aborto puede ser psicológicamente importante para superar el dolor de la pérdida, así como para tomar la decisión de intentarlo nuevamente. El análisis citogenético a los abortos previos es un componente importante en el asesoramiento de parejas con un registro de abortos recurrentes.

Palabras clave: análisis citogenético; aberraciones cromosómicas; aborto espontáneo; aborto habitual; cariotipo; aneuploidía.

ABSTRACT

Introduction: The recurrent loss of pregnancies in a couple constitutes a stressful situation that usually affects 1% of them. Half of the cases remain without a precise diagnosis of their pathology. In Cuba, there is no rigorous registry of this phenomenon, but the number of couples studied each year for this reason, in the Cytogenetics laboratory, is high.

Objectives: To offer an updated review for the analysis by cytogenetic techniques to couples who have recurrent pregnancy losses.

Methods: A bibliographic review was carried out in Ebsco host, ClinicalKey, Pubmed, Dynamed Plus and SciELO databases, which revealed the interest in the care of recurrent abortions and the role of chromosome studies in the process.

Information analysis: Despite the existing differences, in order to consider a couple with recurrent losses, it has been determined that two losses that occurred before 20 weeks of gestation are enough to begin an analysis that includes performing a karyotype test. The researchers suggest conducting a study of the product of conception to consider the importance of studying parents.

Conclusions: Identifying a chromosomal cause for the abortion can be psychologically important to overcome the pain of that loss, as well as to make the decision to try again. Cytogenetic analysis in previous abortions is an important component in counseling couples with a registry of recurrent abortions.

Keywords: Cytogenetic analysis; chromosomal aberrations; spontaneous abortion; habitual abortion; karyotype; aneuploidy.

Recibido: 06/03/2020

Aceptado: 28/03/2020

Introducción

El aborto se define como la pérdida espontánea de un embarazo intrauterino antes de las 20 semanas y es un problema reproductivo común.⁽¹⁾ Aproximadamente entre 10 y 15 % de los embarazos registrados terminan en un aborto espontáneo. Los principales factores que contribuyen con este fenómeno son de origen cromosómico y aproximadamente 50 % de los productos de la concepción han presentado cariotipos aneuploides o poliploides.^(2,3,4,5,6)

Cuando los abortos espontáneos se vuelven habituales en una pareja se genera una situación de gran estrés que afecta al 1 % de las parejas. Para estas y el médico que las atiende puede ser muy frustrante no poder llegar a un diagnóstico certero de la causa en la mitad de los casos estudiados.

La verdadera incidencia de los abortos recurrentes no puede ser estimada, ya que la mayoría de estos ocurren antes de que puedan ser reconocidos clínicamente, e incluso a veces anterior a cualquier irregularidad menstrual.⁽⁷⁾ Por esta razón resulta importante diferenciar algunos conceptos como el aborto clínico y la pérdida bioquímica: el aborto es el embarazo clínicamente documentado por ultrasonografía o por examen histopatológico que se interrumpe espontáneamente antes que el feto alcance una edad gestacional viable, mientras que la pérdida bioquímica solo puede detectarse por los niveles de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β HCG) en suero o en orina.^(8,9,10) Igualmente es importante destacar que la infertilidad y los abortos recurrentes son dos patologías distintas. Mientras el primero se refiere a la imposibilidad de alcanzar un embarazo exitoso después de 12 meses o más, de relaciones desprotegidas o inseminación terapéutica, la segunda está dada por dos o más embarazos perdidos espontáneamente.⁽¹¹⁾

A diferencia de otros diagnósticos, la definición y diagnóstico de los abortos recurrentes es más bien arbitrario, lo cual es la razón de por qué diferentes especialistas emplean diferentes términos para caracterizar a mujeres con pérdidas de embarazo, tales como: pérdida de embarazo esporádica, pérdida temprana de embarazo recurrente, pérdida recurrente, aborto temprano, y aborto recurrente entre otros.⁽¹²⁾ En Cuba pueden aparecer en la solicitud del estudio citogenético otros términos como son los antecedentes obstétricos: Partos 0, Gestaciones 3, Abortos 3 (P₀ G₃ A₃) y abortadora habitual. En general, el dato de la pérdida habitual del embarazo no se registra de manera formal. Un artículo sitúa en decenas de miles los abortos habituales espontáneos en un período de

cinco años y considera que 1 % de estos se presentan en mujeres con abortos habituales.⁽¹³⁾

La gran variedad de términos empleados en las indicaciones pueden ser uno de los elementos que provoquen confusión a la hora de identificar a estas pacientes y darles un tratamiento diferenciado en la dinámica asistencial.

Se ha observado que la edad materna y el número de abortos espontáneos precedentes son dos factores de riesgo independientes, que constituyen indicadores para pérdidas futuras. Se calcula que a partir de los 35 años las mujeres suelen presentar un mayor número de episodios de abortos espontáneos.⁽¹⁴⁾ Un gran número de parejas en Cuba decide tener sus hijos en este período por lo cual es esperable un mayor riesgo general de aborto. Lo anterior debe tenerse en cuenta ya que en edades más tardías la posibilidad de lograr un embarazo disminuye, mientras que el riesgo de que culmine en un aborto espontáneo aumenta.⁽¹⁵⁾ Por esto es importante valorar un comienzo más temprano para la realización de estudios genéticos si se sospecha una patología asociada a la ocurrencia de abortos.

El objetivo de este documento es ofrecer una revisión actualizada para el análisis por técnicas de citogenética a las parejas que presentan pérdidas recurrentes de embarazo. Se pretenden analizar todos los elementos relevantes para tenerlos en cuenta en el estudio cromosómico que se realiza ante esta patología, el cual afecta a un número elevado de mujeres que deben ser estudiadas en nuestro laboratorio del Centro Nacional de Genética en La Habana, Cuba.

Análisis de la información

Se efectuó una revisión bibliográfica en la base de datos: *Ebsco host*, *ClinicalKey*, *Pubmed*, *Dynamed Plus* y *Scielo* que reveló el interés por el manejo de los abortos recurrentes y la indicación de estudios citogenéticos para determinar la causa de esta patología. La delimitación temporal fue de 2000-2019 y para refinar más se excluyeron aquellos estudios relacionados solo con la infertilidad o los abortos esporádicos.

Las estrategias de búsqueda y los criterios de inclusión que fueran artículos científicos en inglés o español fueron los siguientes:

1. *Pubmed*, *Scopus*, *Ebsco host*

2. (“recurrent pregnancy loss” AND (“chromosome aberration” OR “cytogenetic analysis” OR “karyotype”))

SciELO (“aborto habitual [material]”)

La revisión bibliográfica realizada permitió encontrar no solo una gran variedad de artículos relevantes donde se proponen protocolos basados en la experiencia en el campo, sino también otros artículos que al revisar sus referencias permitieron conocer y acceder a bibliografías que eran de interés para esta investigación.

El aborto recurrente ha sido definido de forma diferenciada, mientras algunos investigadores consideran su comienzo a partir de dos pérdidas o más del embarazo, otros sugieren que se cuente a partir de las tres pérdidas o más ocurridas antes de la semana 24 de gestación.^(16,17,18,19)

Todas las guías clínicas sobre el manejo de los abortos recurrentes se han actualizado. La actualización más reciente fue elaborada por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología. Se publicó por primera vez en el año 2006, pero fue actualizada después y finalmente reemplazada por la nueva guía en noviembre de 2017. Las nuevas guías han cambiado la definición de aborto recurrente a "dos o más pérdidas de embarazo," en lugar de "tres o más pérdidas de embarazo."⁽⁷⁾

Causas cromosómicas

Aunque algunos especialistas deciden realizar estudios a las mujeres solo una vez que han experimentado su tercera pérdida de embarazo, los datos disponibles según un estudio realizado en 1999 sugieren que no existen diferencias significativas en los porcentajes de aneuploidías obtenidas en mujeres con dos pérdidas, con relación a la que tuvo tres.^(20,21,22,23)

La mayoría de los abortos recurrentes tienen como causa la aneuploidía fetal en las pérdidas tempranas. Un cariotipo realizado al producto de la concepción permite identificar la presencia de una aneuploidía fetal en muchos casos, y el conocimiento de que el aborto fue debido a una aneuploidía fetal permite obviar la necesidad de un estudio más intenso. Sin embargo, el estudio del producto de la concepción no se realiza de manera regular y en su lugar se prefiere el estudio de la pareja. Algunos autores sugieren este último principalmente, si el estudio del producto de la concepción resulta ser euploide.⁽²⁴⁾ Es importante señalar que los estudios citogenéticos en los productos de la concepción solo pueden realizarse con fines explicativos.⁽⁷⁾ La identificación de una

aneuploidía en este tejido incrementa la probabilidad de un resultado favorable en sucesivos embarazos ya que las aneuploidías no suelen repetirse.

El sitio *DynaMed Plus* sugiere que se realice un cariotipo al producto de la concepción para detectar aberraciones cromosómicas en el feto como causa de abortos habituales a partir del tercer aborto y en los sucesivos.⁽²⁵⁾ Según el sitio una anomalía cromosómica fetal esporádica repetida puede encontrarse también entre las causas, una anomalía cromosómica parental con al menos un progenitor que sea portador de una anomalía estructural balanceada recíproca o robertsoniana hallada entre el 2 % - 5 % en parejas con más de dos pérdidas del embarazo.⁽²⁶⁾

La investigación del estatus cromosómico del producto de la concepción es importante en parejas que han experimentado abortos consecutivos. Teniendo en cuenta los principales factores que contribuyen a los abortos recurrentes, la mayor utilidad de este análisis radica en diferenciar los abortos por variantes estructurales que presentan un riesgo de recurrencia sustancial de las aneuploidías cromosómicas cuyo riesgo de recurrencia es bajo.⁽²⁾ Las pérdidas recurrentes primarias donde no ha ocurrido un embarazo exitoso previamente, presentan una probabilidad mayor de que la causa de su afección no sea de naturaleza cromosómica.⁽²⁷⁾

Las aberraciones cromosómicas más frecuentemente halladas en los abortos espontáneos son las trisomías autosómicas, estas representaron un 60 % de todas las anomalías detectadas.⁽²⁸⁾ En estudios de cariotipo que emplean muestras de los abortos se encontraron mejores probabilidades de lograr un cariotipo cuando este tuvo lugar posterior a las semanas 6, 7 y 8. La tasa de éxito cuando se contó con vellosidades fue de 85 %. El empleo de vellosidades coriónicas no presenta un problema adicional de contaminación con células maternas en comparación con el empleo del producto de la concepción.⁽²⁸⁾ Los primeros estudios citogenéticos realizados solían emplear como muestra al producto de la concepción, en lugar del material de las vellosidades coriónicas de los abortos espontáneos, para el análisis citogenético. Se ha sugerido que por esta razón las investigaciones más recientes suelen encontrar un porcentaje superior de casos positivos siendo las aneuploidías el hallazgo más común.⁽²⁹⁾

Las pruebas de rutina al producto de la concepción en parejas que presentan abortos habituales ha mostrado ser costo-efectiva y útil para decidir la conducta a seguir, incluso en un tiempo cuando los métodos analíticos estaban basados en el cariotipado de células de trofoblastos cultivadas y con las dificultades de la ocurrencia de un fallo del cultivo o por la contaminación con células maternas.⁽³⁰⁾ En general, el bajo nivel de estudios al

producto de la concepción ha provocado una afectación negativa al estudio en parejas con abortos a repetición. De emplearse esta estrategia permitiría al clínico decidir si realiza un seguimiento específico.

Algunas limitaciones presentes en un análisis del producto de la concepción son la contaminación con células maternas, las dificultades con la colección en tiempo de células viables procedentes de la placenta, y la incapacidad para usar muestras de tejido almacenadas en formalina.^(31,32) Algunas de las dificultades presentes en este tipo de estudios pueden ser hoy abordados mediante las nuevas tecnologías en el campo de la citogenética molecular como es la hibridación genómica comparativa o CGH (por sus siglas en inglés Comparative Genomic Hybridization) con microarreglos.⁽³⁰⁾

A pesar del alto potencial para mejorar el análisis genético, el uso de microarreglos para el estudio de abortos todavía es limitado en comparación con su uso extendido para diagnosticar pacientes con discapacidad intelectual y anomalías congénitas, embriones pre implantados y embarazos en estudio. Una de las posibles razones para esta discrepancia es que el análisis cromosómico de los abortos no se realiza de manera rutinaria en muchas instituciones y se limita a algunos casos selectivos.⁽¹⁾

Aunque en un estudio sobre abortos recurrentes se prueban tanto la técnica MLPA por sus siglas en inglés (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), como la citogenética convencional, y sugieren como ideal la aplicación de ambos métodos, se concluye que el estudio convencional es el más apropiado cuando existe una historia de abortos recurrentes.⁽²⁾

El estudio citogenético convencional es un proceso que involucra mucho trabajo, procesos costosos, depende en gran medida de personal técnico altamente entrenado. Las anomalías cromosómicas constituyen la causa más común de un aborto espontáneo y son un primer paso importante en la diferencia entre pérdidas "explicadas" y "no explicadas." Las aberraciones numéricas, con excepción de las trisomías 13, 18, 21 y los errores que involucran a los cromosomas sexuales generalmente resultan en pérdidas del embarazo previo a las 10 semanas de gestación. Como el 65 al 70 % de las pérdidas de embarazo son debidas a anomalías cromosómicas, las pruebas genéticas pueden ayudar a los especialistas a decidir si se precisa de un estudio extensivo para evaluar las causas del aborto.⁽³³⁾

La mayoría de las pérdidas son esporádicas y no recurrentes, sin embargo, existe un solapamiento entre las causas genéticas de las pérdidas esporádicas y las recurrentes. Las causas de los abortos varían de acuerdo al momento de la pérdida, con una probabilidad

creciente de una causa genética en el embarazo temprano. Es por esto que resulta importante categorizar las pérdidas con precisión de acuerdo al momento del embarazo en el que ocurrió.⁽³⁴⁾

Aunque las anomalías cromosómicas en los fetos han sido citadas como la razón más frecuente del 40 al 50 % de los abortos del primer trimestre la probabilidad de ocurrencia debido a una aneuploidía fetal se reduce con cada pérdida de embarazo sucesiva.⁽³⁵⁾

En los estudios en sangre periférica la presencia de una variante suele ser tomada en cuenta como una posible causa para la infertilidad o los abortos recurrentes pues se ha encontrado una asociación significativa entre ambos eventos.^(36,37)

Varios autores han sugerido que ciertas variables cromosómicas están asociadas con las malformaciones congénitas, cáncer, abortos recurrentes, e infertilidad en sus respectivos estudios.⁽³⁸⁾ Sin embargo, un número de autores han reportado igualmente la ausencia de estas asociaciones.⁽³⁹⁾ Más aún, *Carothers* y otros concluyeron que la capacidad reproductiva de portadores de variantes heterocromáticas del cariotipo humano es normal.^(40,41)

Una investigación realizada mostró que las aneuploidías son causas de abortos, pero solo en una pequeña proporción de personas con abortos recurrentes. El porcentaje de aneuploidías fue menor que en el caso de personas con abortos esporádicos, sin embargo, estuvo más presente en pacientes con edad materna avanzada.⁽⁴²⁾ Incluso la presencia de polimorfismos tampoco parece influir mucho en la capacidad de engendrar un bebé sano.⁽⁴³⁾

Un estudio retrospectivo que involucró a 300 parejas detectó un 5,3 % de pacientes portadores de alguna aberración cromosómica balanceada. Entre los portadores se diagnosticó una deleción terminal en dos pacientes sin que estos reflejaran una afectación clínica adicional a los abortos recurrentes. Tampoco fueron excluidas aquellas parejas con un hijo previo afectado.⁽⁴⁴⁾

Desde hace casi 40 años un grupo de investigadores realizó un estudio que involucró a 100 parejas con dos abortos espontáneos consecutivos o más. Del estudio se excluyeron aquellas parejas que hubiesen tenido algún niño con anomalías congénitas. Los autores sugirieron que el estudio citogenético solo se realizara a parejas con alguna descendencia previa afectada y se tomara este elemento como un indicador de que algún miembro es portador de una translocación balanceada. Sin embargo, para aquellos que solo han presentado abortos recurrentes desestimaron la realización de un cariotipo, hasta tanto no fuesen descartadas todas las demás posibles causas.⁽⁴⁵⁾

Otra investigación realizada a 705 parejas con dos o más abortos determinó que el riesgo de descendencia viable con anomalías cromosómicas era bajo en parejas portadoras donde el estatus del portador fue conocido después de dos o más abortos. Sus posibilidades de tener un bebé sano fueron tan altas como el de las parejas no portadoras, a pesar del mayor riesgo de abortos subsecuentes.⁽⁴⁶⁾

Una auditoría realizada en 70 abortos consecutivos mostró que, en la práctica, menos del 40 % de los abortos estaban disponibles para el análisis citogenético del producto de la concepción. Esto era debido a que una proporción de los abortos eran pérdidas bioquímicas, donde el producto de la concepción no era identificable, otra proporción eran abortos completos donde el producto de la concepción ya se había perdido, y una proporción final tendía a un manejo médico donde el producto de la concepción podría salir de la institución y no estar disponible para estudios citogenéticos.⁽⁴⁷⁾

Un estudio realizado por investigadores de California determinó que la obtención de un cariotipo por abortos recurrentes después de una segunda pérdida temprana era más económica en comparación con la estrategia más comúnmente empleada para otras causas. Ellos se percataron que los beneficios se incrementaban a medida que lo hacía la edad materna, lo cual usaron para anticipar las aneuploidías en abortos recurrentes. Por lo cual se sugería la conveniencia de realizar el estudio al producto de la concepción, sobre todo a aquellas mujeres con más de 35 años. Es importante notar que el estudio tiene en cuenta el empleo de la aspiración manual uterina, en lugar de usar un salón quirúrgico y realizar un legrado y que la selección del método de obtención de la muestra del producto de la concepción puede influir en la valoración del costo del análisis y de su conveniencia para aplicarlo en lugar de la metodología más comúnmente aplicada.⁽⁴⁸⁾ Otros estudios coinciden en el beneficio de realizar estudios a la pareja solo si el segundo aborto resulta ser euploide.⁽⁴⁹⁾

Debido a la identificación de individuos portadores de translocaciones balanceadas entre aquellos que presentan abortos recurrentes la existencia de dos o más abortos espontáneos consecutivos constituyen un criterio razonable para la evaluación de una pareja por citogenética. Las parejas con historia de abortos únicamente tienen un riesgo mayor de anomalía citogenética que aquellas parejas con un niño normal y además la existencia de abortos. Entre los portadores de rearrreglos cromosómicos estructurales -sin otra causa que contribuya a la presencia de abortos habituales- dos tercios tienen probabilidad de tener un embarazo normal a continuación.⁽⁵⁰⁾

Es importante tener en cuenta la contribución que puede tener el varón en los abortos recurrentes pues ha sido identificado que un porcentaje elevado de hombres en parejas con abortos habituales presenta en el esperma un alto nivel de aneuploidías. Estos hombres incluso presentan parámetros espermáticos normales.⁽⁵¹⁾ El análisis citogenético paterno puede realizarse después de un asesoramiento del riesgo de la pareja individual pero no se recomienda de forma rutinaria. Se puede sugerir de acuerdo con la historia genética, en presencia de una historia de nacimientos previos de niños con anomalías congénitas, o de una descendencia con anomalías cromosómicas desbalanceadas en la familia o ante la detección de una translocación en el producto de la concepción.⁽⁷⁾

En aquellos casos donde un hombre:

- a) presenta abortos habituales, incluso con un esperma que tiene parámetros normales.
- b) enfrenta un procedimiento de fertilización *in vitro*, y presenta parámetros normales de su esperma.

Se indica esta técnica para descartar por FISH la presencia de aneuploidías que suelen ser aquellas que son compatibles con la vida, estas son: 13, 18, 21, X y Y. FISH es la prueba más rápida, precisa y confiable para identificar aneuploidía de autosomas y cromosomas sexuales en el núcleo espermático de hombres infértiles y parejas con abortos habituales no explicados.⁽⁵²⁾ Otro factor de importancia a considerar es la delección de la región AZF en el cromosoma Y en su relación con los abortos repetitivos, ya que la presencia de este defecto está más representada en este segmento que en las parejas infértiles.⁽⁵³⁾ Un cariotipo normal en el hombre no excluye la presencia de anomalías cromosómicas en el esperma de los hombres cuya pareja padece de abortos recurrentes. Además los estudios rutinarios del semen presentan limitaciones para detectar defectos en el esperma, como son aquellos productos de la falta de integridad de la cromatina.⁽⁵⁴⁾

La causa más común de abortos habituales durante el primer trimestre son las anomalías cromosómicas en el feto. La frecuencia de estas aberraciones pueden variar grandemente según los estudios realizados.⁽⁵⁵⁾ Dos elementos de gran importancia a la hora de clasificar los abortos recurrentes son el número de abortos y el tipo de aborto. Pero también es importante la edad materna, ya que los abortos suelen aumentar con la edad de la mujer debido a la incidencia de aneuploidías.⁽¹²⁾

Los estudios por abortos habituales en nuestro laboratorio constituyeron en el año 2018 el 16 % de todos los motivos de estudio. La edad promedio de las mujeres estudiadas por esta causa fue de 30 años.

Causas heterogéneas

Aun cuando este trabajo estuvo dirigido a estudiar las causas y el manejo de los abortos habituales mediante estudios citogenéticos es importante no desconocer que también existen otras causas de abortos recurrentes y que no son de naturaleza cromosómica.

Se ha establecido que algunos trastornos reproductivos como la infertilidad y las anomalías congénitas de los órganos reproductivos como son la hipoplasia de los ductos Müllerianos, el fallo prematuro de los ovarios y la disgenesia gonadal, tienen una etiología genética, ya sea relacionada con anomalías cromosómicas o a cambios monogénicos. Sin embargo, en muchos casos las causas permanecen sin conocerse.⁽¹⁾ Históricamente se ha asociado la presencia de anomalías genéticas a nivel estructural, el sistema endocrino, la anatomía y los factores autoinmunes con el aborto habitual en cerca de 60 % de los casos.^(56,57,58)

La pérdida del embarazo no debe considerarse un fenómeno aislado, sino el resultado de una condición multifactorial y compleja. Los factores endocrinos, inmunológicos, genéticos y uterinos, la exposición a contaminantes ambientales, la obesidad, el hábito de fumar, y la cafeína pueden aumentar la probabilidad de un aborto recurrente.⁽⁵⁹⁾

Algunos posibles factores materno que pueden provocar abortos repetidos son los desórdenes inmunológicos y de la coagulación, además de anomalías anatómicas.⁽⁶⁰⁾ De modo similar, la edad paterna ha sido identificada como un factor de riesgo para estos abortos. Las mujeres con 35 años o más y los hombres con 40 años o más tienen el máximo riesgo de pérdida de embarazo.⁽⁷⁾ La fertilidad masculina declina con la edad, de manera más apreciable después de los 55 años, con un incremento concomitante en anomalías cromosómicas en la descendencia.⁽⁶¹⁾

El efecto de la edad materna en las parejas con aborto recurrente es significativo. Es por tanto más importante determinar el cariotipo del producto de la concepción en mujeres con edad mayor a 36 años para evitar investigaciones y tratamientos innecesarios, costosos, que implican una labor intensa.⁽⁶²⁾ A edades avanzadas en la mujer, un mayor número de abortos está relacionado con aberraciones cromosómicas de tipo numéricas.⁽⁶²⁾ El riesgo de pérdida fetal se eleva de manera abrupta después de los 35 años de edad y

llega a ser muy alto a los 40 años, donde el riesgo de aborto, pre-eclampsia, embarazo ectópico y muerte neonatal se incrementa.⁽⁶³⁾

Hasta el momento, solo existe un pequeño número de etiologías bien estudiadas que provocan abortos recurrentes, entre las que se incluyen las anomalías cromosómicas parentales, el hipotiroidismo no tratado, la diabetes mellitus descontrolada, algunas anomalías anatómicas uterinas y el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.⁽⁶⁴⁾

Conclusiones

El análisis de la literatura científica relacionada con el manejo de las parejas con pérdidas recurrentes de embarazo nos permite confirmar el alto interés que suscita este problema de salud a nivel mundial y la importancia que se le concede al registro de los datos asociados a cada caso particular. La identificación correcta de los riesgos de presentar una aberración cromosómica está relacionada con la naturaleza de los abortos y la semana en que fue interrumpido el embarazo.

Se hace imprescindible contar con registros rigurosos y el empleo de un lenguaje normalizado para poder extraer la mayor cantidad de información útil en cada caso. El aborto habitual continúa siendo un problema reproductivo que implica un reto para el paciente y el clínico. Identificar una causa citogenética para el aborto puede ser psicológicamente importante para superar el dolor de la pérdida, así como para decidirnos a intentarlo nuevamente. El análisis citogenético a los abortos previos es un componente importante en el asesoramiento de parejas con un registro de abortos recurrentes.

La selección de una guía para el manejo de los abortos recurrentes es de suma importancia debido a las consecuencias traumáticas que esta patología causa en algunas mujeres desde el punto psicológico.⁽⁶⁵⁾

Agradecimientos

Deseamos agradecer al personal de la Biblioteca Médica Nacional por sus excelentes servicios ofrecidos para el desarrollo de este trabajo de investigación.

Referencias bibliográficas

1. Rajcan-Separovic E. Chromosome microarrays in human reproduction. Human reproduction update. [Internet]. 2012 [citado 21/10/2019];18(5):555-67. Disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article/18/5/555/599842>
2. Caramins MC, Saville T, Shakeshaft R, Mullan GL, Miller B, Yip MY, et al. A comparison of molecular and cytogenetic techniques for the diagnosis of pregnancy loss. Genetics in Medicine. [Internet]. 2011 [citado 21/10/2019];13(1):46. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/gim920118>
3. Glenn Lauritsen J. The significance of oral contraceptives in causing chromosome anomalies in spontaneous abortions. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. [Internet]. 1975 [citado 21/10/2019];54(3):261-4. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00016347509157773>
4. Hassold TJ. Chromosome abnormalities in human reproductive wastage. Trends in Genetics. [Internet]. 1986 [citado 21/10/2019];2:105-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0168952586901940>
5. Kalousek D, Pantzar T, Tsai M, Paradise B. Early spontaneous abortion: morphologic and karyotypic findings in 3912 cases. Birth defects original article series. [Internet]. 1993 [citado 21/10/2019];29(1):53-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8280893/>
6. Stephenson M, Awartani K, Robinson W. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. Human Reproduction. [Internet]. 2002 [citado 21/10/2019];17(2):446-51. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/17/2/446/568974>
7. Pandey D, Gupta S. Current Update on Recurrent Pregnancy Loss. Journal of Basic and Clinical Reproductive Sciences. January-June. 2019;8(1).
8. Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? Human reproduction. [Internet]. 2012 [citado 21/10/2019];27(7):1882-6. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/27/7/1882/792890>
9. Altunaga Palacio M, Rodríguez Morales Y, Lugones Botell M. Manejo del embarazo ectópico. Rev Cubana Obstet Ginecol. [Internet]. 2011 [citado 21/10/2019];37(4):513-23.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2011000400008&script=sci_arttext&tlng=pt

10. Lozano Guadarrama A, Martínez Moreira F, Santana Porbeu S, Coto Rodeiro R, García Dafonte G. Diagnóstico precoz de embarazo en la atención primaria mediante determinación cualitativa de gonadotropina coriónica humana. Revista Cubana de Medicina General Integral. 1998;14(5):434-9.

11. Practice-Committee. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertility and sterility. [Internet]. 2013 [citado 21/10/2019];99(1):63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001502821202242X>

12. Saravelos SH, Regan L. Unexplained recurrent pregnancy loss. Obstetrics and Gynecology Clinics. [Internet]. 2014 [citado 21/10/2019];41(1):157-66. Disponible en: [https://www.obgyn.theclinics.com/article/S0889-8545\(13\)00095-8/abstract](https://www.obgyn.theclinics.com/article/S0889-8545(13)00095-8/abstract).

13. Oliva Rodríguez J, Hernández Méndez M, Festary Casanovas A. Afecciones uterinas y pérdidas recurrentes del embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2003;29(3):0-2.

14. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. BMJ. [Internet]. 1989 [citado 21/10/2019];299(6698):541-5. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/299/6698/541.short>

15. Barrios Martínez A, Méndez Rosado LA. Enfoque de los principales factores causales en los trastornos reproductivos. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2014 [citado 21/10/2019];40(2):246-57. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000200011

16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertility and sterility. [Internet]. 2008 [citado 21/10/2019];89(6):1603. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485348/>

17. Stirrat GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. The Lancet. 1990;336(8716):673-5.

18. Stirrat G. Recurrent miscarriage II: clinical associations, causes, and management. The Lancet. 1990;336(8717):728-33.

19. Colley E, Hamilton S, Smith P, Morgan NV, Coomarasamy A, Allen S. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: a systematic review. *Human reproduction update*. 2019;25(4):452-72.
20. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertility and sterility*. [Internet]. 2000 [citado 21/10/2019];73(2):300-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028299004951>
21. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertility and sterility*. 2010;93(4):1234-43.
22. Vega Conejo V, Viñas Portilla CI, Lantigua Cruz A, del Monte Sotolongo E. Defectos cromosómicos y fallas reproductivas: Un estudio en 452 pacientes. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 1999;25(1):19-23.
23. Quiñones Maza O, Menéndez Camporredondo S, Hechevarría Estenoz D, Sánchez Bourzac M. Estudio citogenético en parejas con abortos espontáneos y pérdidas fetales a repetición. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 1991;17(2):120-6.
24. Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019;59(1):36-44.
25. Dyna Med Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - Record No. T116364. Recurrent pregnancy loss, La Habana [Internet]. 2019 [citado 30/11/2018]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116364.Registration_and_login_required.1995.
26. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgraduate medical journal* [Internet]. 2015 [citado 30/11/2018];91(1073):151-62. Disponible en: <https://pmj.bmj.com/content/91/1073/151.short>
27. Barad DH, Kushnir VA, Gleicher N. Focus on recurrent miscarriage phenotypes. *Fertility and sterility* [Internet]. 2017 [citado 30/11/2018];107(1):64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887715/>

28. Ljunger E, Cnattingius S, Lundin C, Annerén G. Chromosomal anomalies in first-trimester miscarriages. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2005;84(11):1103-7. DOI: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.0001-6349.2005.00882.x>
29. Strom CM, Ginsberg N, Applebaum M, Bozorgi N, White M, Caffarelli M, et al. Analyses of 95 first-trimester spontaneous abortions by chorionic villus sampling and karyotype. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1992;9(5):458-61.
30. Hyde KJ, Schust DJ. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* [Internet]. 2015 [citado 30/11/2018];5(3):a023119. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/3/a023119.short>
31. Bell KA, Van Deerlin PG, Haddad BR, Feinberg RF. Cytogenetic diagnosis of “normal 46, XX” karyotypes in spontaneous abortions frequently may be misleading. *Fertility and sterility*. 1999;71(2):334-41.
32. Mathur N, Triplett L, Stephenson MD. Miscarriage chromosome testing: utility of comparative genomic hybridization with reflex microsatellite analysis in preserved miscarriage tissue. *Fertility and sterility* [Internet]. 2014 [citado 30/11/2018];101(5):1349-52. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028214001423>
33. McQueen DB, Lathi R, editors. Miscarriage chromosome testing: Indications, benefits and methodologies. *Seminars in perinatology*. España: Elsevier; 2018.
34. Blue NR, Page JM, Silver RM, editors. Genetic abnormalities and pregnancy loss. *Seminars in perinatology*. España: Elsevier; 2018.
35. Rohilla M. Recurrent pregnancy loss-causes and management. *Journal of Gynecology and Neonatal Biology*. 2017;3(2):0-5.
36. Šípek Jr A, Mihalová R, Panczak A, Hrčková L, Janashia M, Kaspříková N, et al. Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure. *Reproductive biomedicine online* [Internet]. 2014 [citado 30/11/2018];29(2):245-50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472648314002612>

37. Dong Y, Jiang YT, Du RC, Zhang HG, Li LL, Liu RZ. Impact of chromosomal heteromorphisms on reproductive failure and analysis of 38 heteromorphic pedigrees in Northeast China. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2013;30(2):275-81.
38. Karpen G, Endow S. Meiosis: chromosome behaviour and spindle dynamics. In: Endow S, Glover D, editors. *Frontiers in Biology*. Oxford: Oxford University Press; 1998.
39. Brothman AR, Schneider NR, Saikevych I, Cooley LD, Butler MG, Patil S, et al. Cytogenetic heteromorphisms: survey results and reporting practices of giemsa-band regions that we have pondered for years. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006;130(7):947-9.
40. Carothers AD, Buckton KE, Collyer S, Mey Rd, Frackiewicz A, Piper J, et al. The effect of variant chromosomes on reproductive fitness in man. *Clinical genetics*. 1982;21(4):280-9. Disponible en: DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.1982.tb00764.x>
41. Gardner R, Sutherland G. Variant chromosomes and abnormalities of no phenotypic consequence. In: Gardner R, Sutherland G, Shaffer L, editors. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. Oxford: Oxford University Press; 2012. p. 259.
42. Sullivan AE, Silver RM, La Coursiere DY, Porter TF, Branch DW. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2004 [citado 30/11/2018];104(4):784-8. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2004/10000/Recurrent_Fetal_Aneuploidy_and_Recurrent.23.aspx
43. Dong Y, Li L, Wang R, Yu X, Yun X, Liu R. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of chromosome abnormalities or polymorphisms. *Genet Mol Res*. 2014;13(2):2849-56.
44. Azim M, Khan A, Khilji Z, Pal J, Khurshid M. Chromosomal abnormalities as a cause of recurrent abortions: a hospital experience. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2003;53:117.
45. Ward B, Henry G, Robinson A. Cytogenetic studies in 100 couples with recurrent spontaneous abortions. *Am Journal of human genetics* [Internet]. 1980 [citado 30/11/2018];32(4):549. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1686134/>

46. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ*. 2006;332(7544):759-63.
47. Flynn H, Yan J, Saravelos SH, Li TC. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(1):109-16. Disponible en: DOI: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jog.12133>
48. Foyouzi N, Cedars MI, Huddleston HG. Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception in the patient with a second pregnancy loss. *Fertility and sterility* [Internet]. 2012 [citado 30/11/2018];98(1):151-5. e3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028212004384>
49. Bernardi LA, Plunkett BA, Stephenson MD. Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analysis of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation. *Fertility and sterility*. 2012;98(1):156-61.
50. Kochhar PK, Ghosh P. Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013;39(1):113-20. Disponible en: DOI: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1447-0756.2012.01905.x>
51. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, Cook PJ, Lamb DJ, Lipshultz LI. Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility* [Internet]. 2015 [citado 30/11/2018];103(4):906-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001502821500076X>
52. Ramasamy R, Besada S, Lamb DJ. Fluorescent in situ hybridization of human sperm: diagnostics, indications, and therapeutic implications. *Fertility and sterility*. 2014;102(6):1534-9.
53. Karaer A, Karaer K, Ozaksit G, Ceylaner S, Percin EF. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and recurrent pregnancy loss. *American journal of obstetrics and gynecology* [Internet]. 2008 [citado 30/11/2018];199(6):662. e1-. e5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937808006236>

54. Frikha R, Frikha T, Bouayed N, Rebai T. Assessment of male factor involved in recurrent pregnancy loss: A preliminary study. *Middle East Fertility Society Journal*. 2018;23(3):238-40.
55. Farahmand K, Kalantari H, Fakhri M, Fazeli AS, Moradi SZ, Almadani N, et al. Evaluation of 1100 couples with recurrent pregnancy loss using conventional cytogenetic, PGD, and PGS: hype or hope. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(6):483-7. Disponible en: DOI: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09513590.2015.1134476>
56. Hill JA, Polgar K, Harlow BL, Anderson DJ. Evidence of embryo-and trophoblast-toxic cellular immune response (s) in women with recurrent spontaneous abortion. *Am Journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(4):1044-52.
57. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. Pregnancy: An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Human reproduction [Internet]*. 1994 [citado 30/11/2018];9(7):1328-32. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/9/7/1328/746499>
58. Daya S, Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertility and sterility [Internet]*. 1996 [citado 30/11/2018];66(1):24-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028216583824>
59. Coccia ME, Rizzello F, Capezzuoli T, Spitaleri M, Riviello C. Recurrent pregnancy losses and gestational age are closely related: an observational cohort study on 759 pregnancy losses. *Reproductive Sciences [Internet]*. 2015 [citado 30/11/2018];22(5):556-62. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1177/1933719114553063>
60. Feichtinger M, Reiner A, Hartmann B, Philipp T. Embryoscopy and karyotype findings of repeated miscarriages in recurrent pregnancy loss and spontaneous pregnancy loss. *Journal of assisted reproduction and genetics [Internet]*. 2018 [citado 30/11/2018];35(8):1401-6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-018-1226-1>
61. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd S, Moore L, Young S, et al. The association of age and semen quality in healthy men. *Human Reproduction*. 2003;18(2):447-54.
62. Nikitina TV, Sazhenova EA, Tolmacheva EN, Sukhanova NN, Kashevarova AA, Skryabin NA, et al. Comparative cytogenetic analysis of spontaneous abortions in recurrent

and sporadic pregnancy losses. Biomedicine Hub [Internet]. 2016 [citado 30/11/2018];1(1):1-11. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/446099>

63. Grande M, Borrell A, Garcia-Posada R, Borobio V, Munoz M, Creus M, et al. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage. Human reproduction. 2012;27(10):3109-17.

64. Priya PK, Mishra VV, Roy P, Patel H. A study on balanced chromosomal translocations in couples with recurrent pregnancy loss. Journal of human reproductive sciences [Internet]. 2018 [citado 30/11/2018];11(4):337. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333030/>

65. Khalife D, Ghazeeri G, Kutteh W, editors. Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile. Seminars in perinatology. España: Elsevier; 2018.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses para la presentación de esta investigación.

Contribución de los autores

Michel Soriano Torres (concepción y diseño de la investigación, obtención y análisis de los datos primarios, redacción del documento, revisión y aprobación final del manuscrito).

Arlay Castelví López (análisis de los datos primarios y análisis individual, revisión y aprobación final del manuscrito).

Anduriña Barrios Martínez (revisión y aprobación final del manuscrito).

Damarys García Gómez (revisión y aprobación final del manuscrito).

Luis A. Méndez Rosado (revisión crítica del diseño y resultados de la investigación, revisión y aprobación final del manuscrito).