

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	TÍTULO	 Dirección Médica
	Fecha: Marzo 2019	
	Edición: 01	

Guía de manejo clínico de la paciente con historia de abortos de repetición HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

AUTORES Dra. Iris Porcel Llana Dra. Sara Montes García Dra. Carmen Fernández Blanco Dra. Blanca Ramos Balbona	REVISORES Dr. Ángel Plácido Llana Coto Jefe de Sección – U.R.A.	AUTORIZADO Profesor Francisco Javier Ferrer Barriendos Jefe de Servicio Ginecología y Obstetricia
Fecha: marzo 2019	Fecha: marzo 2019	Fecha marzo 2019

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	TÍTULO	 Dirección Médica
	Fecha: marzo 2019	
	Edición: 01	

ÍNDICE

1. **Objetivo del protocolo**
2. **Alcance**
3. **Documentación de referencia**
4. **Introducción**
5. **Estudio de las pérdidas gestacionales recurrentes**
6. **Pruebas básicas**
7. **Manejo terapéutico**

ANEXO

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	TÍTULO	
	Fecha: marzo 2019	
	Edición: 01	

1. Objetivo del protocolo

Fijar las **pautas de actuación** comunes para el manejo de la paciente con antecedentes de abortos de repetición, estableciendo un protocolo de manejo en consulta y unos criterios de derivación específicos.

2. Alcance

Se **incluyen** en este protocolo las mujeres que cumplen alguno de estos dos criterios:

- **2 o más abortos de menos de 20 semanas de gestación (consecutivos, confirmados por ecografía)**
- **3 o más abortos consecutivos de menos de 12 semanas de gestación ó 2 consecutivos de más de 12 semanas de gestación y menos de 20 semanas.**

3. Documentación de referencia

- Fertil Steril 2008, ASRM 2013. OMS 2009, SEGO 2008. ACOG
- ESHRE, Farquharson et al, 2005, Jauniaux et al 2006. RCOG 2011
- Kolte et al. Hum Reprod. 2015 Mar;30(3):495-8
- Bouet P et al. Fertil Steril, 2016 Jan; 105(1):106-10
- SEF-SEGO Guía de Práctica Clínica, Estudio y tratamiento de las pérdidas gestacionales recurrentes

4. Introducción

TERMINOLOGÍA

Pérdida de embarazo bioquímico: pérdida de embarazo basada en la disminución de la β -hCG sin evaluación por UTV.

Pérdida de embarazo no visualizado: pérdida de embarazo basada en la disminución de β -hCG sin visualización en UTV

Aborto: pérdida de gestación intrauterina confirmada con ecografía o histología

Abortos de repetición:

- 2 o más abortos <20 SG (consecutivos o no; confirmados por ecografía)
- 3 o más abortos consecutivos <12 SG ó 2 consecutivos de 12-20 SG

El aborto de repetición (AR) se considera en el momento actual como una enfermedad **diferente a la esterilidad** y se define como la pérdida espontánea de dos o más gestaciones. Se estima que la incidencia del problema se presenta entre el 2% y el 5% de las mujeres en edad reproductiva.

Cada pérdida adicional de embarazo no visualizada disminuye el RR de recién nacido vivo un 10%, el mismo impacto conferido por un aborto espontáneo clínico (impacto pronóstico negativo). Las diversas sociedades científicas no lo consideran en el momento actual como criterio para diagnóstico de aborto de repetición.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	TÍTULO	 Dirección Médica
	Fecha: marzo 2019	
	Edición: 01	

5. Estudio de las pérdidas gestacionales recurrentes

Existe una serie de razones que hacen aconsejable que el estudio diagnóstico se inicie ya a partir de 2 abortos:

- La posibilidad de tener un nuevo aborto tras 2 previos es de un 25%, muy superior a la esperada por azar (0.3%)
- El número de abortos previos (junto con la edad materna) constituye el factor predictivo más importante de nuevo aborto
- El riesgo de aborto aumenta de forma progresiva con el número de gestaciones previas malogradas
- Esperar a iniciar las exploraciones hasta producirse un tercer aborto no aumenta las posibilidades de detectar una causa responsable
- Hay que tener en cuenta las connotaciones particulares de cada pareja (edad, factores psico-emocionales, historia obstétrica...) que hacen aconsejable el inicio de las exploraciones en un momento dado

Los embarazos ectópicos, los no visualizados, los bioquímicos, la enfermedad trofoblástica gestacional y las interrupciones legales del embarazo, **no están incluidas** en la definición de AR.

Sólo los abortos **consecutivos** deberían incluirse en la definición de AR, ya que una vez que se tiene un parto y un **recién nacido vivo**, se **elimina el impacto pronóstico** negativo de los abortos.

ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos de AR, la etiología no tendrá un diagnóstico claro (idiopáticas 40-50%). Causas conocidas de AR serían: autoinmune (18-20%), anatómicas (15-20%), endocrinas (8-15%), genéticas (8%), trombofilias (3-4%) e infecciosas (1-3%).

A) CAUSAS GENÉTICAS

La mayoría de los abortos de primer trimestre (50-60%) son consecuencia de anomalías cromosómicas que pueden tener un origen parental u originarse de novo en el embrión, de unos progenitores con cromosomas normales. Se ha demostrado que la incidencia de alteraciones cromosómicas es similar en un primer aborto que en pacientes con abortos de repetición. En pacientes con más de 35 años, la incidencia es mayor.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	TÍTULO	
	Fecha: marzo 2019	
	Edición: 01	

A.1. Causas parentales (traslocaciones balanceadas)

En un 3-5% de parejas con AR se detecta una anomalía cromosómica estructural equilibrada en uno de los progenitores. Por este motivo, la determinación del **CARIOTIPO DE LA PAREJA** tiene un nivel de evidencia 1a.

En la población general, se encuentran este tipo de anomalías en el 0.7%.

Estas anomalías pueden ser **recíprocas** (60%), suponiendo un intercambio de material genético de un cromosoma a otro, o **Robertsonianas** (40%), cuando los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos comparten incorrectamente un centrosoma. Las inversiones paracéntricas y pericéntricas son menos frecuentes, pero están asociadas a riesgo aumentado de AR. Todas las traslocaciones balanceadas pueden ser detectadas solicitando cariotipo en sangre periférica a los progenitores.

Los pacientes con traslocaciones balanceadas son normalmente asintomáticos. El cariotipo de los productos de la concepción puede ser normal o tener una traslocación balanceada o no balanceada. Las gestaciones con traslocaciones no balanceadas suelen finalizar en un aborto –lo que supone un mecanismo de selección natural- pero también pueden finalizar como fetos muertos o recién nacidos vivos con defectos congénitos. Es difícil estimar el porcentaje de cada posibilidad ya que **no suele solicitarse cariotipo de los productos de la concepción**. Además, los datos obtenidos de biopsias embrionarias aportan que más o menos el 25% tienen cariotipo normal, confirmando el alto nivel de anormalidades cromosómicas que existe en estos embriones. A pesar del incremento de riesgo de aborto, **la mayoría de las parejas con traslocaciones balanceadas consiguen un recién nacido vivo sano**.

A.2. Causas embrionarias (“de novo”)

Las **aneuploidías** embrionarias son la causa más frecuente de aborto por debajo de las 10 semanas de gestación. Más del 90% de los embriones cromosómicamente anormales abortan espontáneamente, otro mecanismo de selección natural. Las anomalías más frecuentemente encontradas son errores numéricos en cromosomas, como trisomías, poliploidías y monosomía X. El riesgo de aneuploidía incrementa significativamente con la **edad materna**.

El estudio citogenético del producto de concepción tiene nivel de evidencia 2.

Debido a que en la **mayoría de los casos se trata de errores de novo**, el riesgo de un embrión aneuploide, tras un aborto por este motivo, en la siguiente gestación es bajo, y **cuanto más alto es el número de abortos, más improbable es que estén relacionados con anomalías cromosómicas** (por lo que estas mutaciones son más frecuentes en abortos espontáneos que en AR).

Test preimplantacionales: en general, la tasa de recién nacidos vivos acumulada parece comparable entre grupos sometidos a técnicas de reproducción asistida con diagnóstico preimplantacional o con manejo expectante, en parejas con AR y traslocaciones balanceadas. Estas técnicas disminuyen la tasa de abortos y podrían reducir el tiempo hasta primer nacido vivo. También podrían disminuir el estrés y la incertidumbre asociada con un test de embarazo positivo. Podría considerarse beneficioso para parejas con traslocaciones de alto riesgo, pero en **traslocaciones de bajo riesgo, la concepción natural es la opción preferente**. Las parejas con AR debidos a traslocaciones balanceadas deberían recibir consejo genético para asesorarles de los riesgos futuros, eligiendo posteriormente la mejor opción para ellos.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	TÍTULO	 Dirección Médica
	Fecha: marzo 2019	
	Edición: 01	

B) TROMBOFILIAS

B.1. Síndrome antifosfolípido (SAF)

Se trata de un trastorno **adquirido autoinmune**, con presencia de anticuerpos contra elementos del propio organismo. Estos anticuerpos interfieren con la coagulación y representan la **principal causa tratable de AR** (18-20%).

Deben cumplirse **1 criterio clínico más 1 criterio analítico**.

CRITERIOS CLÍNICOS

- ≥1 **trombosis** arterial o venosa
- 1 o 2 **abortos** inexplicables o morfología fetal normal (>10SG)
- ≥3 **abortos** <10SG
- ≥1 aborto **tardío** o **parto pretérmino** (<34SG) por insuficiencia placentaria o preeclampsia

CRITERIOS ANALÍTICOS

(en dos determinaciones separadas por 12 semanas)

- **Ac anticardiolipina** (IgM, IgG) en títulos moderados o altos
- **Ac anti- $\beta 2$ glicoproteína-I** (IgM, IgG) en títulos altos
- **Anticoagulante lúpico**

B.2. Otras trombofilias

En las mujeres con AR, se recomienda **no realizar cribado de trombofilias hereditarias**, a menos que suponga un estudio de investigación o en mujeres con factores de riesgo adicionales para trombofilias.

Entre estas trombofilias se incluyen la mutación del **Factor V** de Leiden, la mutación G20210A del gen de la **protrombina**, la variante termolábil de la metileno-tetrahidrofolato-reductasa (**MTHFR**, causa más frecuente de hiperhomocisteinemia), déficit de proteínas **C y S** y la **deficiencia de antitrombina III**.

Existe una sólida relación entre la mutación del Factor V de Leiden y la mutación G20210A del gen de la protrombina con pérdidas fetales tardías, lo que no se ha demostrado en los abortos de repetición. No estaría indicado su estudio en pacientes con AR.

C) ANATÓMICAS

El papel etiológico de las anomalías uterinas en el AR no está firmemente establecido. La prevalencia de estas anomalías en pacientes con AR varía entre 1.8% y 37.6%.

Se distingue entre anomalías **congénitas** y **adquiridas**, siendo más frecuentes entre pacientes con AR estas últimas. Dentro de las anomalías congénitas, la más frecuente encontrada en paciente con AR es el **útero septo**.

La insuficiencia cervical es causa de abortos tardíos y/o partos inmaduros. Su manejo en próximos embarazos se realizan con controles ecográficos de longitud cervical y dilatación, aplicando cerclaje si es necesario.

La **histeroscopia**, la **ecografía** y la **sonohisterografía**, son las pruebas de elección para valorar la cavidad uterina y se puede recurrir a la **RMN** o a la **laparoscopia**.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	TÍTULO	 Dirección Médica
	Fecha: marzo 2019	
	Edición: 01	

D) INFECCIOSAS

No hay datos sólidos en la actualidad que justifiquen la realización de cultivos endometriales ni tratamientos antibióticos empíricos en pacientes con AR (evidencia grado IV).

La receptividad endometrial se daña con la infiltración estromal de células plasmáticas, así como por alteraciones en la expresión de genes involucrados en la implantación, llevando a AR, pero también a infertilidad y fallos de implantación recurrentes (RIF) tras fecundación in vitro.

Según un estudio sobre endometritis crónica y el rol de la histeroscopia y la inmunohistoquímica en su diagnóstico, la prevalencia de una endometritis crónica histológica es aproximadamente de un 21,3% en el grupo de pacientes con RIF y de un 27% en el grupo de AR.

E) ENDOCRINAS

Según los estudios, la **obesidad** en sí misma, más que los ovarios poliquísticos, la hiperandrogenemia o la resistencia a la insulina, está asociada a un riesgo aumentado de aborto de primer trimestre y AR (estudio realizado con grupos caso-control, grupo de pacientes obesas con IMC>30).

Las **alteraciones tiroideas** parecen tener también un papel importante en la historia reproductiva. En mujeres con antecedentes de abortos o partos pretérmino, parece aconsejable valorar el nivel de **TSH antes de un nuevo embarazo**. El trastorno más asociado a aumento de riesgo de aborto es el [hipotiroidismo clínico](#).

La diabetes mellitus adecuadamente controlada, no incrementa el riesgo de aborto en la mujer con AR.

ESTUDIO DEL SEMEN

No existe indicación para el estudio rutinario de la fragmentación del ADN espermático, el FISH del semen y las microdeleciones del cromosoma Y en el diagnóstico etiológico del AR (nivel de evidencia 3).

La práctica de seminograma está indicada sólo en parejas con AR que posteriormente tienen **dificultades para conseguir nueva gestación**.

INMUNOGENÉTICA

La inmunogenética del AR de causa desconocida y de origen supuestamente inmunológico se considera, hoy por hoy, tan sólo como una posibilidad a nivel **experimental** pero no como una terapéutica a considerar en la práctica clínica diaria (evidencia grado I).

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	TÍTULO	 Dirección Médica
	Fecha: marzo 2019	
	Edición: 01	

5. Pruebas básicas en el diagnóstico de AR

Es imprescindible una buena historia clínica. En la primera entrevista efectuaremos una **ANAMNESIS DETALLADA** que incluya paridad, semanas de embarazo en las que se produjeron los abortos o pérdidas fetales, existencia o no de ecografías durante dichas gestaciones, si se detectó actividad cardíaca fetal y si se dispone de estudio genético del material abortivo. Se aconseja realizar **CONTRACEPCIÓN QUIMIO-MECÁNICA** mientras se realiza el estudio.

El objetivo es identificar parejas con causa subyacente que incremente el riesgo de abortos, sin embargo hay que informar de que se llega a diagnóstico etiológico únicamente en el 50% de los casos.

- ✓ Cariotipo de la pareja
- ✓ Ac antifosfolípidos
- ✓ Estudio de trombofilias congénitas en abortos de segundo trimestre
- ✓ Estudio de cavidad uterina (ecografía, histeroscopia, histerosalpingografía, RMN)
- ✓ Función tiroidea (TSH)

6. Manejo terapéutico

La modificación del estilo de vida, evitando el tabaco, alcohol y estrés, deben aconsejarse para mejorar el pronóstico reproductivo (evidencia grado III).

La pérdida de peso mejora el pronóstico reproductivo en pacientes obesas y debe considerarse tratamiento de primera línea.

El tratamiento del **SAF** reduce claramente la probabilidad de un nuevo aborto (Nivel de evidencia Ia).

- **AAS a dosis bajas** (100mg/día) iniciando preconcepcionalmente y suspendiendo dos semanas antes del parto
- **HBPM** iniciando con la confirmación de embarazo y suspendiendo en el parto

*HEPARINA

Un metanálisis sobre las HBPM para la prevención de abortos en mujeres con trombofilias hereditarias sostiene que **no reduce significativamente la tasa de abortos**.

Un estudio multicéntrico randomizado doble ciego con grupo placebo aclara que la heparina no reduce la tasa de abortos en mujeres con antecedentes de AR de causa desconocida. El uso de HBPM no mejora la tasa de recién nacido vivo en mujeres con AR sin trombofilia; dosis profilácticas de HBPM no deberían prescribirse en estos casos.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	TÍTULO	
	Fecha: marzo 2019	
	Edición: 01	

El tratamiento mediante **metroplastia histeroscópica del útero septo/subsepto** puede reducir el riesgo de recurrencia de aborto en pacientes con AR (nivel de evidencia 2). No se recomienda en el resto de anomalías congénitas.

El tratamiento por **histeroscopia de las anomalías adquiridas** no ha demostrado mejorar las tasas de recién nacido vivo, pero **se recomienda** dada la accesibilidad y baja invasividad de la misma (nivel de evidencia 3).

Se aconseja tratar con dosis bajas de **T4** si el valor de **TSH es >2.5mUI/l** (evidencia grado II). El tratamiento no estaría indicado en caso de presencia de anticuerpos antitiroideos y función tiroidea normal.

La **metformina no está recomendada** en pacientes con AR.

Una revisión sistemática y metanálisis de estudios randomizados sobre la suplementación con **progestágenos en el primer trimestre** para prevenir el aborto en mujeres con AR de causa desconocida, concluye que debería promoverse su uso.

El tratamiento con **inmunoterapia activa o pasiva no mejora** la tasa de RN vivos.

Las medidas de apoyo (**tender loving care**) en pacientes con AR de causa desconocida permite mejorar su pronóstico reproductivo (evidencia grado II).

En caso de que vuelva a diagnosticarse una gestación no evolutiva, es aconsejable programar una **biopsia corial** tras el diagnóstico, para conseguir muestra de tejido apropiada para el cultivo y estudio in vitro (viable y no contaminada). Un resultado de aneuploidía nos proporciona información sobre la causa de aborto y nos permite orientar adecuadamente a la pareja.

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El diagnóstico genético preimplantatorio está principalmente indicado cuando **uno o ambos miembros de la pareja son portadores de una mutación genética o alteración cromosómica balanceada**. Otras indicaciones son: edad avanzada, factor masculino severo, fallo implantatorio y AR.

Existen distintos tipos de diagnósticos:

- PGT-A: Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies
- PGT-SR: Preimplantation Genetic Testing for Structural Rearrangements
- PGT-M: Preimplantation Genetic Testing for Monogenic diseases

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	TITULO	 Dirección Médica
	Fecha: marzo 2019	
	Edición: 01	

Los principales problemas actualmente son: falta de estudios prospectivos randomizados, población heterogénea y el hecho de que en la literatura, hasta el momento, no se ha sugerido un incremento de la tasa de recién nacido vivo utilizando estos diagnósticos en AR.

La eficacia describe el número de recién nacidos vivos por ciclo de estimulación mientras que la eficiencia describe el tiempo, esfuerzo y coste para alcanzar ese recién nacido vivo. De este modo, el diagnóstico preimplantacional disminuye la tasa de aborto y el tiempo hasta conseguir gestación, pero no aumenta la tasa de recién nacido vivo.

