



## ¿Tratar o no tratar? El efecto del tratamiento médico en parejas con pérdida gestacional recurrente idiopática: ¿qué dice la evidencia científica y la experiencia clínica?

Rosa Martha Luna Rojas<sup>1</sup>

Profesores invitados: Gerardo Vela Antillón,<sup>2</sup> Enrique Cervantes,<sup>1</sup> Jorge Alejandro Michel Vergara,<sup>3</sup> Víctor Alfonso Batiza Reséndiz,<sup>4</sup> J Jaroslav Stern Colín y Nunés<sup>5</sup>

La pérdida gestacional o aborto recurrente es, sin duda, uno de los padecimientos más desgastantes y difíciles de manejar para el médico especialista en medicina reproductiva. La falta de evidencia científica para explicar la compleja fisiopatología del evento, así como la ausencia de estudios prospectivos y con distribución al azar que justifiquen algún tratamiento específico, son las principales causas del abuso de tratamientos injustificados

o conductas exageradamente conservadoras que quizá sólo aumenten la inestabilidad, ansiedad y confusión de las parejas afectadas.

La pérdida espontánea de un embarazo no es algo raro, pues sucede en 15 a 25% de los embarazos clínicamente reconocidos.<sup>1</sup> La mayor parte de estas pérdidas espontáneas, especialmente las que suceden antes de la semana 10 de gestación, se deben a errores cromosómicos, específicamente trisomías, monosomías y poliploidías.<sup>2</sup> En cambio, el problema que se aborda en esta revisión, el aborto recurrente, ocurre en una proporción mucho menor de la población. Se estima que 5% de las parejas tendrán dos pérdidas de manera consecutiva y solamente 1% tendrá tres o más.<sup>3</sup> A diferencia de las pérdidas espontáneas, en la actualidad, el origen del aborto recurrente no está bien definido, y a pesar de que se han sugerido múltiples causas e infinidad de estudios diagnósticos para identificarlas, 50% de los casos se consideran idiopáticos.<sup>4</sup>

La frustración de las pacientes con este problema hace que la mayoría estén dispuestas a recibir casi cualquier tipo de tratamiento, y bajo esta circunstancia puede resultar tentador para el médico indicar algún tratamiento de manera empírica.<sup>5</sup> El objetivo de esta revisión es discutir las opciones terapéuticas que se han propuesto para tratar este problema y definir sus beneficios potenciales.

Antes de ofrecer cualquier tratamiento primero debe estudiarse a la pareja para definir si existe alguna causa

<sup>1</sup> Reproductive Medicine Associates (RMA) International Mexico, México, DF.

<sup>2</sup> Centro de Alta Especialidad para la Mujer, Hospital San José de Hermosillo, Hermosillo, Sonora.

<sup>3</sup> Centro para el Estudio de la Reproducción y la Fertilidad CERFERTIL, Guadalajara, Jalisco.

<sup>4</sup> Centro de Fertilidad IECH, Monterrey, Nuevo León.

<sup>5</sup> Centro de Fertilidad IMMUNOREP, México, DF.

Correspondencia: Dra. Martha Luna Rojas. Reproductive Medicine Associates (RMA) International Mexico. Prolongación Paseo de la Reforma 1232, colonia Lomas de Bezares, CP 11910, México, DF.

Recibido: junio 2013.

Aceptado: julio 2013.

Este artículo debe citarse como: Luna-Rojas RM, Vela-Antillón G, Cervantes E, Michel-Vergara JA y col. ¿Tratar o no tratar? El efecto del tratamiento médico en parejas con pérdida gestacional recurrente idiopática: ¿qué dice la evidencia científica y la experiencia clínica? Reproducción (México) 2013;6:9-17.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

específica o si en realidad se trata de un caso de aborto recurrente idiopático. Algunas de las causas vinculadas con el aborto recurrente son: anomalías cromosómicas estructurales de los padres,<sup>6</sup> anomalías estructurales del útero,<sup>7</sup> síndrome antifosfolípido,<sup>8</sup> algunas trombofilias,<sup>9</sup> enfermedades autoinmunitarias<sup>10</sup> y enfermedades endocrinas, como síndrome de ovarios poliquísticos, diabetes mellitus, alteraciones tiroideas e hiperprolactinemia.<sup>11</sup> Se ha postulado como una posible causa de aborto de repetición “idiopático” un alto índice de aneuploidías en estos embriones;<sup>12-18</sup> sin embargo, resulta sumamente difícil demostrarlo. La mayor parte de la evidencia disponible en la actualidad consta de estudios pequeños y con criterios de inclusión heterogéneos, por lo que las recomendaciones sobre qué incluir y qué excluir durante el estudio de la pareja con aborto recurrente pueden variar según la institución que las emite. La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva recientemente publicó sus recomendaciones diagnósticas y terapéuticas.<sup>1</sup> Los estudios de tamizaje sugeridos se resumen en el Cuadro 1. Con este tamizaje básico, cerca de 50% de las parejas son diagnosticadas y, por tanto, se les puede ofrecer un tratamiento dirigido a la causa identificada.

En 2004, un grupo de expertos de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología realizó un taller multidisciplinario en el que se definieron los estudios diagnósticos y tratamientos, con base en la evidencia científica disponible en esa fecha.<sup>12</sup> Una de las aportaciones más importantes de ese taller fue la

propuesta de un modelo multifactorial de la fisiopatología del aborto recurrente. A diferencia del modelo mono-etiológico convencional (Figura 1), el modelo multifactorial considera de manera integral los diferentes orígenes, que podrían aportar cierto riesgo de manera independiente hasta llegar al umbral en el cual se dé la pérdida de la gestación. Dicho modelo explicaría la heterogeneidad de los resultados obtenidos en los múltiples estudios realizados y el alto porcentaje de pacientes en quienes no se encuentra una causa específica. Además, este modelo justificaría la aplicación de múltiples intervenciones simultáneas, las cuales, una vez demostrada su seguridad, podrían ofrecerse a los pacientes como parte de un tratamiento integral del padecimiento. Antes de recomendar de manera generalizada esta práctica deben realizarse estudios para evaluarla.

## TRATAMIENTO EMPÍRICO DEL ABORTO DE REPETICIÓN IDIOPÁTICO

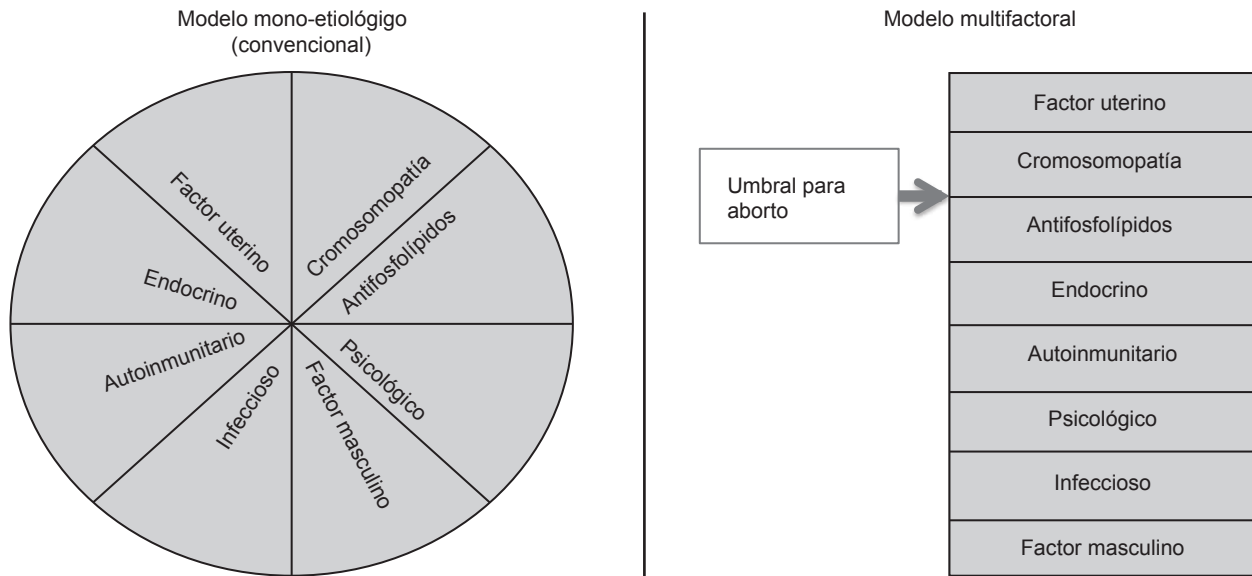
*Gerardo Vela Antillón, Enrique Cervantes*

El manejo de la pareja con aborto recurrente idiopático es particularmente complejo, pues a pesar de que representa el grupo más grande de pacientes que sufren aborto recurrente y se han estudiado y propuesto múltiples terapias, no hay estudios prospectivos aleatorizados que hayan logrado demostrar el beneficio de algún tratamiento en particular. A continuación se discutirán algunos de los manejos propuestos para apoyar a estas parejas.

**Cuadro 1.** Tamizaje recomendado por Sociedad Americana de Medicina Reproductiva para el estudio del aborto recurrente

<i>Causa</i>	<i>Estudio</i>
Alteración cromosómica	Cariotipos paternos
Síndrome antifosfolípido	Anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, anti $\beta 2$ glucoproteína I
Anatómica	Histerosalpingografía o hidrohisterosonografía
Endocrina	Prolactina, TSH, hemoglobina A1c
Infecciosa	Ninguno
Factor masculino	Ninguno
Psicológica	Ninguno
Autoinmunitaria	Ninguno
Personal, ambiental u ocupacional	Historia clínica

Modificado de la referencia 1.



**Figura 1.** Modelo mono-etiológico convencional y modelo multifactorial del aborto recurrente. Modificada de la referencia 12.

### Cuidado empático y compasivo

Las mujeres que sufren abortos recurrentes tienen afecciones psicológicas importantes y son propensas a manifestar neurosis, depresión, ansiedad y sentimiento de culpa. A mediados de la década de 1980, se sugirió que los factores psicológicos eran una causa potencial de aborto recurrente, cuando un artículo evaluó como intervención el “cuidado empático y compasivo” (TLC, del inglés *tender loving care*) en 158 parejas. El cuidado empático y compasivo se definió como apoyo psicológico, consultas y ultrasonidos semanales, además de evitar el trabajo físico y las relaciones sexuales. De estas parejas, 85% tuvieron un nacido vivo *versus* 36% del grupo control.<sup>13</sup> Algunos otros investigadores reportaron resultados similares (75%) al dar apoyo psicológico y citas semanales.<sup>14</sup> A pesar de que los estudios no son perfectos y tienen algunos sesgos de selección, el pronóstico tan favorable que ofrece, con ausencia absoluta de riesgo farmacológico o quirúrgico, hace del cuidado empático y compasivo la piedra angular en el manejo de las parejas con aborto recurrente.

### Factores ambientales, ocupacionales y estilo de vida

Varios aspectos modificables del estilo de vida se han ligado al aborto recurrente. A pesar de que su papel en

el aborto recurrente idiopático no está bien definido, los beneficios que estos cambios dan al estado de salud general de los pacientes justifican su recomendación. El humo de cigarro tiene un efecto adverso en la función trofoblástica y se ha asociado con pérdida gestacional espontánea;<sup>15</sup> la cocaína,<sup>16</sup> el alcohol (tres a cinco bebidas por semana) y la cafeína (más de tres tazas diarias) también se han relacionado con pérdida gestacional recurrente,<sup>17</sup> al igual que la obesidad materna.<sup>18</sup>

### Aspirina

La administración empírica del ácido acetilsalicílico como manejo del aborto recurrente es una práctica común. La aspirina puede administrarse durante el embarazo con un alto margen de seguridad, además de que está bien documentado su beneficio en pacientes con síndrome antifosfolipídico.<sup>19</sup> En lo que respecta al manejo del aborto recurrente idiopático, no hay un beneficio significativo con su administración. Un estudio controlado con distribución al azar<sup>20</sup> y un metanálisis,<sup>21</sup> ambos de reciente publicación, demostraron que las pacientes con aborto recurrente idiopático tratadas con aspirina tienen la misma tasa de nacidos vivos que las que toman placebo.

### **Heparina**

La heparina convencional, así como las isoformas de bajo peso molecular, se han sugerido como parte del tratamiento de pacientes con aborto recurrente. La hipótesis que justifica su administración es la prevención de fenómenos inflamatorios o microtrombóticos en el lecho placentario. A pesar de que su administración está indicada en pacientes con trombofilias corroboradas para prevenir fenómenos tromboembólicos mayores o pérdidas gestacionales durante el segundo trimestre, su aplicación en el aborto recurrente idiopático no está justificada. Un metanálisis y dos estudios controlados con distribución al azar demostraron que no hay beneficio terapéutico con la heparina o heparina de bajo peso molecular.<sup>20,22,23</sup>

### **Progesterona**

La progesterona es una hormona indispensable para la preparación endometrial previa a la implantación, así como para el mantenimiento de las condiciones que permitan el óptimo desarrollo del embrión. En la actualidad, hay controversia acerca de la existencia de un “defecto de fase lútea” como causa del aborto recurrente. Al parecer, la “deficiencia” de progesterona no es el origen del problema, sino una consecuencia de la secreción inapropiada de gonadotropina coriónica por el embrión. El objetivo de administrar progesterona en cualquiera de sus presentaciones durante las primeras etapas del embarazo es mantener el miometrio relajado y otorgar al embrión las mejores condiciones posibles para que continúe su desarrollo. Desafortunadamente, la evidencia disponible muestra que no hay una reducción significativa en el riesgo de pérdida gestacional con la administración de progesterona.<sup>24</sup>

### **Inmunoterapia**

La inmunoterapia surge de la hipótesis de que algunas pérdidas gestacionales son secundarias a una respuesta inmunitaria anormal por parte de la madre hacia el embrión. Se han propuesto múltiples terapias relacionadas, como inmunización con células paternas, inmunizaciones con células de terceros, infusiones con membranas trofoblásticas o infusión endovenosa de inmunoglobulinas. Todas se evaluaron recientemente de manera grupal en un metanálisis de 20 estudios, pero no se logró demostrar que eran mejores que el placebo.<sup>25</sup> Su administración debe

limitarse a pacientes incluidas en protocolos de investigación, debido al riesgo que conlleva y a su alto costo.

### **Antioxidantes**

Los antioxidantes se han administrado principalmente a varones. Algunos estudios sugieren una asociación entre el índice de fragmentación del ADN espermático y el aborto recurrente.<sup>26</sup> En la actualidad, todavía existe controversia acerca de su efecto causal y no se han hecho estudios prospectivos en los que se evalúen los antioxidantes para prevenir pérdidas gestacionales.<sup>27</sup>

### **Fertilización *in vitro* y diagnóstico genético preimplantación**

Un alto porcentaje de los embriones abortados en etapas tempranas del embarazo son aneuploides. Con el advenimiento de las técnicas de fertilización *in vitro*, y particularmente del diagnóstico genético preimplantación, podría disminuirse la tasa de abortos espontáneos al transferir solamente embriones euploides. Desafortunadamente, los procesos embriológicos y las técnicas diagnósticas han resultado más complejos de lo esperado, y los primeros resultados han sido relativamente decepcionantes. Las técnicas más modernas de diagnóstico genético preimplantación permiten conocer con mayor certeza la genética embrionaria y los resultados son cada vez más prometedores. A pesar de que la aplicación de esta tecnología no se justifica de primera instancia en pacientes con aborto recurrente idiopático, debe considerarse en mujeres con pérdida gestacional recurrente que requieran fertilización *in vitro* para embarazarse.<sup>28</sup>

## **TRATAMIENTO MÉDICO Y PRONÓSTICO EN EL ABORTO DE REPETICIÓN IDIOPÁTICO**

*Jorge Alejandro Michel Vergara, Víctor Alfonso Batiza Reséndiz*

Una vez confirmado el diagnóstico de aborto de repetición idiopático, médicos y pacientes deben enfrentarse a la realidad de que la mayor parte de los tratamientos son empíricos o carecen de suficiente evidencia médica científica para ser recomendados.

Si bien es verdad que existe evidencia y bibliografía de la administración de anticoagulantes, glucocorticoides, antiinflamatorios y combinaciones de estos y otros

fármacos, en donde se reportan, incluso, mejores resultados al tratar estos casos en forma empírica, el manejo debe basarse en evidencia científica y no recomendar tratamientos no probados. Por tanto, cuando hay aborto de repetición idiopático no debe indicarse inmunoterapia (evidencia grado 1A) ni glucocorticoides (evidencia grado 1B), ya que estas medidas carecen de fundamento científico para estos casos específicos. Una pareja diagnosticada con aborto de repetición de origen idiopático no puede quedar sin tratamiento, por lo que éste deberá iniciarse a partir de las intervenciones más simples y sin riesgo, pero con fundamento científico, hasta las opciones más complejas, en caso de no lograr el éxito.

Un aspecto que no debe faltar al planear el tratamiento de estos pacientes —y que mucho contribuye a mejorar el pronóstico— es el soporte emocional, es decir, explicar a cada pareja, en forma clara y amplia, la situación y la evidencia científica de cada tratamiento, recomendado o no.

En ausencia de índices predecibles de éxito en el tratamiento del aborto recurrente idiopático, el médico está en desventaja: si no conoce el origen no podrá instituir un tratamiento exitoso en todos los casos, y será aventurado y difícil dar un pronóstico preciso a la pareja. Sin embargo, la impresión de muchos expertos es que, aunque no es posible especificar un pronóstico, éste tiende a ser bueno e, incluso, puede considerarse que en la mayoría de los casos de aborto de repetición de origen idiopático se logrará el embarazo a la larga.<sup>29-31</sup>

## INMUNOTERAPIA EN ABORTO DE REPETICIÓN IDIOPÁTICO

J Jaroslav Stern Colín y Nunés

En el establecimiento del embarazo hay un conjunto de señales coordinadas entre el blastocito y el endometrio. La mayor parte de las fallas en la implantación, así como los abortos clínicos que se producen antes de las 12 semanas, se deben a problemas genéticos (60 a 75%), pero hay otros embriones cuya carga cromosómica es correcta y no logran implantarse o desarrollarse por la carencia de estas señales.<sup>32</sup> La dificultad en la demostración de estas señales se debe a que la mayor parte se realiza en la investigación básica y no han logrado su evolución en un nivel clínico. Se sabe que el blastocito

genera diversas citocinas que pueden modular la receptividad del endometrio; a su vez, éste puede originar mayor número de moléculas de adhesión. Entre estas citocinas está el factor temprano del embarazo (EPF del inglés *early pregnancy factor*), que es un péptido secretado por el embrión desde la etapa de dos células, tiene efecto inmunomodulador, esencial para la aceptación y el mantenimiento del embrión en el endometrio receptor. Este péptido se observa sólo en presencia de embriones viables y está ausente en los no viables. Otro es el factor inhibidor de las plaquetas (PIF del inglés *platelet inhibitor factor*), citocinina que tiene propiedades de factor de crecimiento, por lo que es esencial para el crecimiento y supervivencia del embrión antes y después de la implantación. El factor inhibidor de leucemia es un miembro de las interleucinas, en específico de IL-6, glucoproteína polifuncional secretada por el útero con efecto benéfico para la implantación del embrión, que actúa durante la fase de adhesión e invasión del trofoblasto. Todas estas señales son dadas por el embrión en su transporte por la trompa hasta la cavidad uterina; son señales de preparación del tejido endometrial para la adhesión y penetración del embrión.

Entre los factores necesarios para la progresión del embarazo después de la implantación está el estado de tolerancia inmunológica, esto es, la ausencia de respuesta inmunitaria por parte de la madre a la porción materna y paterna del embrión. Además de la formación de los antiidiotipos I y II, se ha demostrado que la tolerancia inmunológica se debe a la falta de expresión de moléculas clásicas de histocompatibilidad HLA-A y HLA-B en la placenta y a la expresión de un tipo de moléculas “no clásicas” de histocompatibilidad HLA-C, HLA-E y HLA-G, que engañan al sistema inmunitario materno, dando un efecto regulador sobre los linfocitos asesinos o *natural killer* (NK) uterinos, que son las células encargadas de proteger al embrión. Estas moléculas de histocompatibilidad dejan de expresarse después del nacimiento, estableciendo lo propio de lo ajeno inmunológicamente.

Otra señal necesaria en el endometrio en etapas iniciales de la gestación para la manutención del embrión es el control del proceso inflamatorio normal que ocurre durante la penetración del trofoblasto al tejido endometrial. Un proceso inflamatorio produce, entre otras

cosas, la liberación de numerosas citocinas y la activación de los linfocitos T ayudadores (ThCD4+). Estas reacciones en diferentes lugares del cuerpo provocarían una reacción de defensa con la destrucción del agente externo. En el tejido endometrial se han encontrado los subtipos Th1 y Th2, que son mutuamente inhibitorios.<sup>33</sup> Se sabe que el predominio de linfocitos Th1 sobre los Th2 predispone a falla de la implantación o pérdida del embrión. En cambio, si predominan los linfocitos Th2 se tiene un medio que hace viable el embarazo. Se ha observado que los linfocitos Th1 y Th2 son regulados por los linfocitos Tregs; la importancia de estos últimos en el embarazo surgió a partir de estudios que mostraban una acumulación considerable de ellos en la decidua de ratones con una gestación normal. Asimismo, se observó que ante la disminución de estos linfocitos se incrementaban los abortos espontáneos. Se ha visto que si hay una sobreexpresión de los linfocitos Treg hay mayor riesgo de aborto espontáneo.

En la inmunidad celular, otras células que tienen un papel importante en la fisiopatología de las pérdidas gestacionales son las células asesinas (NK). De manera normal, las células NK activan o inhiben su citotoxicidad con base en receptores de la célula con la que tienen contacto; una falla en la regulación de los receptores en las vellosidades coriónicas activa el efecto citotóxico de las células NK y predispone al aborto espontáneo. Particularmente, las células NK CD56dim se han vinculado con falla de la implantación, quizá debido a que son un subtipo con alto efecto citotóxico. Este evento es medible en el laboratorio, al poner las células asesinas de la paciente en investigación en estrés celular, lo que genera una respuesta cuantificada; posteriormente, se hace el mismo experimento y se pone un inmunomodulador específico de esta activación celular (inmunoglobulina IgG) y se cuantifica la respuesta.<sup>34</sup> La diferencia entre el evento no tratado y el tratado permite establecer la capacidad de respuesta que existe en esas células asesinas y relacionarla con la respuesta biológica ante la falla de implantación o la pérdida recurrente de las pacientes.

Conforme se van desarrollando y formando las vellosidades coriales se establece la interacción entre elementos maternos y embrionarios; esto se observa desde el inicio de la invasión del tejido endometrial, que es influida en cierto punto por los fosfolípidos que se

encuentran ocultos a la vigilancia inmunológica. Estos fosfolípidos se expresan en las membranas celulares del sincitiotrofoblasto y son capaces de desencadenar, al momento de la erosión de las arterias espirales, la activación del sistema de coagulación (a través de anticuerpos antifosfolipídicos), afectando la placentación. La idea de considerar causa de aborto a los anticuerpos antifosfolipídicos surge después de la evidencia de estudios cardiológicos en los que se determinó que los anticuerpos anticardiolipina son un marcador de daño celular cardíaco. En esta línea de pensamiento, se relacionó el daño placentario en las pacientes con pérdida de la gestación con este fosfolípido, como sucede en la obstrucción en la circulación coronaria. En la década de 1990, varios estudios corroboraron que debían realizarse paneles más extensos en el número de fosfolípidos (siete en total), así como los tres isotipos de respuesta (IgG, IgM y IgA), para encontrar mayor correlación en la incidencia de falla de la implantación, así como en la pérdida recurrente de la gestación al compararlos con una población fértil y sana.

Otra señal asociada con la falla de implantación y pérdida de la gestación de origen inmunológico es la existencia de anticuerpos antinucleares y antitiroideos,<sup>35</sup> los que generan una respuesta inmunitaria cruzada donde los antígenos de superficie en el embrión inducen una actividad del sistema inmunitario inespecífica sobre el tejido embrionario, generando la lisis del trofoblasto por la activación del complemento y la inducción de la coagulación de los vasos sanguíneos en la placenta, que llevan progresivamente a la reducción de la nutrición embrionaria hasta su pérdida.

Debe tenerse en cuenta que las opciones para las pacientes se basan en un buen diagnóstico. Para ello, lo primero que debe hacerse es una adecuada historia clínica, con hincapié en los antecedentes reproductivos y obstétricos, ya que de estas preguntas se obtendrá información para establecer un diagnóstico presuntivo, que requerirá pruebas específicas que logren esclarecer la causa de la falla de implantación o, bien, de la pérdida recurrente de la gestación. Si se ha determinado que la causa por la que el embrión no se está desarrollando es de origen inmunológico o por trombofilias, entonces podrá dictarse el tratamiento específico para modificar las posibilidades de que ese embrión se desarrolle. Es



necesario establecer las pruebas específicas que requiere cada pareja y el manejo a seguir. Se ha generado un gran número de discrepancias en la elección de un tratamiento. Todos los médicos quisieran tener la receta mágica para el tratamiento exitoso. Los artículos publicados muestran muchas variabilidades, lo que dificulta la comparación adecuada entre tratamientos y su estandarización al evitar la unificación de resultados.

En los últimos 25 años se han utilizado algunos tratamientos inmunológicos para corregir problemas de reproducción, algunos de los cuales se han proscrito, como “la inyección de linfocitos del marido”, que en un principio se creía ayudaba significativamente al mantenimiento de un embarazo; sin embargo, el grupo que lo promovió nunca realizó un estudio para comparar su población problema con controles sanos ni previó que el riesgo de inyectar células por vía subcutánea era mayor que el beneficio que lograba para el mantenimiento del embrión. Fue tan polémico este tratamiento, que la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos, el equivalente a la Secretaría de Salud en México, emitió un comunicado en el que lo prohibía.

La infusión intravenosa de gammaglobulina (IVIG) es otro tratamiento que incrementa la posibilidad de implantación;<sup>36</sup> sus desventajas son su alto costo (100,000 a 300,000 pesos) y su limitada accesibilidad.<sup>37,38</sup> No obstante, gracias al estudio doble ciego controlado con placebo que se efectuó, se logró encontrar una nueva opción terapéutica con un costo inferior, esto a través de la inyección intravenosa de grasas en emulsión que se utilizan como alimentación parenteral, las cuales,

tridimensionalmente, tienen una forma muy similar a la inmunoglobulina y activan sus receptores de manera semejante, ofreciendo una tasa casi igual a la infusión intravenosa de gammaglobulina (85 a 90%), pero con un costo mucho menor.

## CONCLUSIÓN

Con base en el enfoque multifactorial acerca del origen del aborto recurrente idiopático, los autores de este trabajo diseñaron un manejo integrado, que incluye algunos de los tratamientos descritos, pero utilizándolos de manera simultánea (Cuadro 2). Una vez que se ha diagnosticado a una pareja con aborto recurrente y se ha descartado una causa específica, se inicia el manejo integrado de ambos. En primera instancia, se ofrece apoyo psicológico y se informa a la pareja acerca del tratamiento, así como el pronóstico favorable que existe, a pesar de no recibir terapia alguna. Se identifican las conductas de riesgo y se hacen las recomendaciones pertinentes para suspenderlas (por ejemplo, bajar de peso, dejar de fumar, disminuir el consumo de alcohol, etc.). Se inicia la administración de vitaminas E y C al varón, y de aspirina a dosis baja, complejo B y ácido fólico a dosis alta a la mujer. Se instruye a la paciente para hacer una prueba casera de embarazo al primer indicio de amenorrea y una vez comprobado el embarazo, se solicita la medición sérica de progesterona y una cuantificación de la fracción beta de gonadotropina coriónica humana (b-hCG). Si el resultado de estos parámetros es favorable, se repite la cuantificación de b-hCG para comprobar la

**Cuadro 2.** Manejo integrado propuesto por los autores

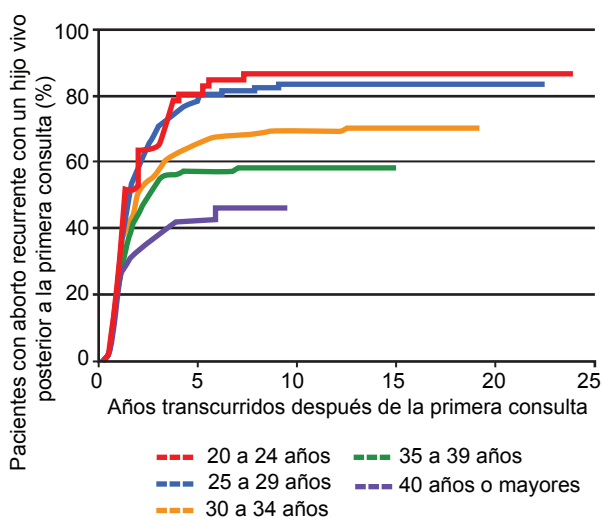
<i>Manejo</i>	<i>Justificación</i>
Cuidado empático y compasivo	En casos de aborto recurrente se ha demostrado su utilidad
Disminución de conductas de riesgo	En casos de aborto recurrente se ha demostrado su utilidad
Vitamina C (1,000 mg) y E (800 UI) para el varón	Los antioxidantes ayudan a prevenir daño del ADN espermático. Su administración es segura y económica
Aspirina a dosis baja (81 a 100 mg)	Inmunomodulador y antitrombótico. Su administración es segura durante el embarazo. Económicamente accesible
Acido fólico (5 mg)	Mejora el metabolismo de la homocisteína
Complejo B en cápsulas	Mejora el metabolismo de la homocisteína
Progesterona (200 mg vía oral o vaginal)	Disminuye la contractilidad uterina y el sangrado uterino
Enoxaparina subcutánea (40 mg)	Inmunomoduladora y antitrombótica. No traspasa la barrera placentaria. Es más segura y tiene menos efectos secundarios que la heparina

viabilidad inicial del producto. Una vez hecho esto se inicia la administración de progesterona micronizada y enoxaparina cada 24 horas. La paciente es citada para ultrasonido vaginal lo más temprano posible (justo al rebasar las 1,500 UI de b-hCG sérica) con la finalidad de ubicar el saco gestacional, observar sus características y revisar las instrucciones.

Los autores estamos conscientes de que una de las limitantes de este tratamiento es que no puede combatir la principal causa del aborto recurrente idiopático: las alteraciones genéticas, morfológicas (o ambas) fetales. El objetivo de este manejo es otorgar las mejores condiciones posibles al embrión, en caso de que tenga el potencial de continuar su desarrollo. Actualmente, se encuentra bajo diseño el protocolo de estudio con el que se pretende determinar la efectividad del manejo integrado.

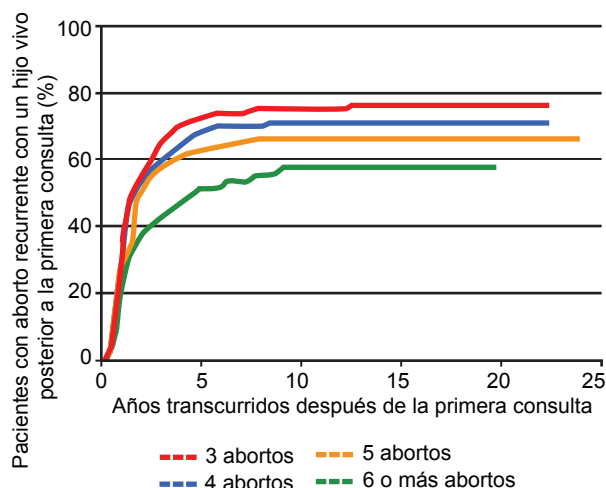
A pesar de no existir un tratamiento definido para las parejas con aborto recurrente idiopático, el pronóstico es bueno. Entre 50 y 60% (según su edad y paridad) de las parejas con este padecimiento logrará tener un hijo sano en el futuro (Figuras 2 y 3). Es de suma importancia transmitir esta información a los pacientes como parte del manejo empático y compasivo.

El aborto recurrente idiopático es una entidad patológica probablemente multifactorial que resulta frustrante



**Figura 2.** Pronóstico de las parejas con aborto recurrente idiopático.

Adaptada de: Lund M, et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2012.



**Figura 3.** Pronóstico de las parejas con aborto recurrente idiopático.

Adaptada de: Lund M, et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2012.

para las parejas afectadas y sus médicos tratantes. Deben efectuarse todos los estudios diagnósticos indicados a todas las parejas que sufran aborto recurrente. En caso de no encontrarse una causa específica y clasificar al aborto como idiopático, debe iniciarse el manejo empático y compasivo, así como sugerir todos los cambios de hábito pertinentes. Cualquier intervención farmacéutica o quirúrgica debe ser debidamente estudiada antes de recomendarse.

## REFERENCIAS

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:1103-1111.
2. Jacobs PA, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortion and livebirths. In: Vogel F, Sperling K, editors. *Human Genetics*. New York: Springer-Verlag, 1987.
3. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990;336:673-675.
4. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurrent miscarriage: what is important? *Obstet Gynecol* 1993;82:132-138.
5. Tang A, Quenby S. Recent thoughts on management and prevention of recurrent early pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:446-451.
6. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006;21:1076-1082.



7. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14:415-429.
8. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000;109:704-715.
9. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-908.
10. Bansal AS. Joining the immunological dots in recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2010;64:307-315.
11. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24:33-39.
12. Christiansen OB, Nybo Andersen A, Bosch E, Daya S, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83:821-839.
13. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:433-440.
14. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2868-2871.
15. Lindbohm ML, Sallmen M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:84-86.
16. Ness RB, Grisso JA, Hirshinger N, Markovic N, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999;340:333-339.
17. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol* 2002;37:435-444.
18. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systemic review. *Semin Reprod Med* 2011;29:507-513.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first trimester and second trimester miscarriage. 2011. <http://www.rcog.org.uk>
20. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586-1596.
21. Kaandorp S, di Nisio M, Goddijn M, Middeldrop S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD 004734.
22. Mantha S, Bauer KA, Zwicker JL. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systemic review. *J Thromb Haemost* 2010;8:263-268.
23. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) Study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight-heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162-4167.
24. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventive miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003511.
25. Porter TF, La Coursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD 000112.
26. Carrell DT, Liu L, Peterson CM, Jones KP, et al. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl* 2003;49:49-55.
27. Benchaib M, Lomage J, Mazoyer C, Lejeune H, et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril* 2007;87:93-100.
28. Fischer J, Colls P, Escudero T, Munne S. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertil Steril* 2010;94:283-289.
29. Bashiri A, Gete S, Mazor M, Gete M. Recurrent pregnancy loss-evaluation and treatment. *Review. Harefuah* 2011;151:852-856.
30. Shapirta E, Ratzon R, Shoham-Vardi I, Serjienko R, et al. Primary vs secondary recurrent pregnancy loss—epidemiologic outcome. *J Perinat Med* 2012;40:389-396.
31. Bashiri A, Ratzon R, Amar S, Serjienko R, et al. Two vs three or more primary recurrent pregnancy losses—are there any differences in epidemiologic characteristics and index pregnancy outcome? *J Perinat Med* 2012;40:365-371.
32. Stern JJ, Dorfmann AD, Gutierrez Najar AJ, Cerrillo M, Coulam CB. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996;65:250-253.
33. Clark DA. The power of observation. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:71-75.
34. Coulam CB, Krysa L, Stern JJ, Bustillo M. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1995;34:333-337.
35. Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, Pietropolli A, et al. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:452-459.
36. Winger EE, Reed JL, Ashoush S, El-Toukhy T, et al. Pre-conception CD56+16+ adn/or Th1:Th2 levels predict benefit from IVIG therapy in subfertile women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:394-403.
37. Moraru M, Carbone J, Alecsandru D, Castillo-Rama M, Sanchez Ramon S. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56+ cells. *Am J Reprod Immunol* 2012;68:75-84.
38. Coulam CB, Stern JJ. Ultrasonographic findings of pregnancy loss after treatment for recurrent pregnancy loss: intravenous immunoglobulin versus placebo. *Fertil Steril* 1994;61:248-251.