

Aborto recurrente. Una revisión

Marco Antonio Avila Vergara,^{a,*} Felipe Vadillo-Ortega^b

^aFacultad de Medicina. Universidad Autónoma de Sinaloa, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México.

^bUnidad de Vinculación de la Facultad de Medicina, U.N.A.M. en el Instituto Nacional de Medicina Genómica

Recibido 12 febrero 2014; aceptado 15 marzo 2014

El aborto espontáneo recurrente (AER) representa un problema de diagnóstico y manejo médico, ya que en más de la mitad de los casos no se logra identificar la causa o factor de riesgo asociado. Por otra parte, solo es posible indicar tratamiento cuando se identifican las causas del AER. Hasta este momento, las causas reconocidas de aborto recurrente susceptibles de tratamiento, incluyen la presencia de anticuerpos antifosfolípido, anomalías uterinas, alteraciones cromosómicas, particularmente translocaciones de cualquiera de los padres.

El problema en el manejo clínico radica cuando se han descartado todas las asociaciones conocidas y se establece el diagnóstico de aborto espontáneo recurrente de causa inexplicable (AERI). De acuerdo a reportes previos de la epidemiología del problema, se estima que entre 50 % y 70% de los casos valorados en diferentes centros de atención médica, la causa del aborto recurrente se queda sin identificar a pesar de los estudios convencionales **Palabras clave:** aborto, recurrente, etiología.

Recurrent spontaneous abortion (RSA) is a challenging reproductive health problem. Associated maternal factors are well known and include antiphospholipid syndrome, anatomical uterine abnormalities, and structural chromosomal aberrations. Some of these conditions are susceptible of medical counseling or treatment. Unexplained recurrent spontaneous abortion accounts for almost is a 50 % to 70 % of all the cases of RSA. This is a problem for management of this clinical condition.

Keywords: abortion, recurrent, etiology.

1. Introducción

El aborto es la complicación más frecuente del embarazo humano.¹ Se define como la pérdida espontánea del embarazo antes de que el feto alcance viabilidad; el concepto de viabilidad es por consenso y varía entre los diferentes países.² En México, se adoptó la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que define al aborto como la pérdida espontánea de un embarazo clínico antes de completadas las 20 semanas de edad gestacional (18 semanas después de la fecundación) o si la edad gestacional es desconocida, la pérdida de un embrión/feto de menos de 500 g.^{3,4} Se ha estimado que hasta 62% de los embarazos en el humano reconocidos por prueba bioquímica se pierden en las primeras 12 semanas de gestación,^{5,6} mientras que el 12 a 25% de los embarazos clínicamente reconocidos se pierden antes de la semana 20 de gestación.^{7,8} La probabilidad de una pareja sana de tener un hijo vivo es aproximadamente de 22.8 %.⁹

Así, parejas jóvenes con promedio de edad de 25 años, sanas y fértiles, tienen tasa de fecundidad de 20 a 25 %.^{10,11}

Hasta el momento, la única relación causa/efecto reconocida en el aborto espontáneo es el factor genético.¹² Aproximadamente 50 a 70 % de las pérdidas tempranas del embarazo se deben a alteraciones numéricas de los cromosomas tales como trisomía, monosomía y poliploidías.^{13,14} Cuando el aborto se vuelve repetitivo y consecutivo se define como aborto espontáneo recurrente (AER). El AER representa un trauma tanto psicológico, como físico para la pareja que vive esta experiencia y, por otra parte un problema de diagnóstico médico, ya que en más de la mitad de los casos no se logra identificar la causa, ni factor asociado.¹⁵⁻¹⁷

Importancia médica del aborto recurrente

Se define aborto espontáneo recurrente (AER) cuando suceden dos o más abortos en forma consecutiva.¹⁸ El AER primario se refiere a pacientes con abortos consecutivos y sin embarazos previos exitosos (nacimiento de feto maduro vivo), mientras que

*Marco Antonio Avila Vergara. Calcitas 3368, Lomas del Pedregal. Culiacán, Sinaloa, CP 80016 México. Correo electrónico: mavila_v@uas.edu.mx

el AER secundario se refiere a pacientes con abortos consecutivos, seguidas a un nacimiento de feto maduro vivo. El AER secundario representa aproximadamente el 35 % de las pacientes con aborto espontáneo recurrente.¹⁹ La prevalencia del AER es del 2 a 5 %. La probabilidad de presentar aborto recurrente por azar es de 0.13 % a 1.56 %, menor a la prevalencia reportada. Lo cual significa que hay factores subyacentes susceptibles de identificar.²⁰ La estimación de la prevalencia es difícil de los datos de la literatura ya que depende de al menos contar con criterios homogéneos para definir el aborto espontáneo recurrente y de tener disponible la edad de las pacientes en los diferentes estudios. Las estimaciones de referencia corresponden al estudio epidemiológico de Nybo Andersen y cols.²¹ que estudiaron la incidencia de aborto espontáneo en 1.2 millones de embarazos (Cuadro 1). Para mujeres de 30 a 34 años de edad la probabilidad de aborto espontáneo por azar es de aproximadamente 15%, y de presentar tres abortos consecutivos por azar es 0.34 % ($\mu^3 = 0.15^3$); la cual es menor a 1 % (reportada por la mayoría de los grupos). Ahora bien si sabemos que en un poco más de la mitad de los casos no se logra identificar una causa de AER, entonces 50% de los casos son AERI y el otro 50% son AER con factor identificado. Si en este ejemplo que esperamos que el 0.34 % de los AER ocurran por azar, entonces en la mayoría 68% ($0.34/0.5 = 0.68$) de los AER podría haber una causa subyacente distinta al azar.²²

Cuadro 1. Incidencia de aborto en mujeres por grupo de edad

Edad	Aborto espontáneo %	Aborto por azar % (IC95%)	Aborto recurrente % (IC95%)	Aborto recurrente total
20 - 24	11	0.13 (0.129 - 0.131)	-	-
25 - 29	12	0.17 (0.169 - 0.171)	-	≈ 0.4
30 - 34	15	0.34 (0.338 - 0.342)	-	≈ 1
35 - 39	25	1.56 (1.557 - 1.564)	-	≈ 3
40 - 44	51	13.3 (13.29 - 13.31)	-	-

(Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. Br Med J 2000;320:1708-1712)

Etiología

La única causa identificada de aborto espontáneo son las alteraciones genéticas y se calcula que más

del 50% de los abortos se relacionan a este origen.¹² De estos, 56% son trisomias, 20% poliploidias, 18% monosomias para el cromosoma X y 4% translocaciones desbalanceadas. Las trisomias más frecuentes son la 16, 22, 21, 15 y 13. En pacientes con AER, 54% son euploidias y 46 % aneuploidias (67% trisomias, 19% euploidias, 9% monosomias X y 4% traslocaciones imbalanceadas.^{23,24} En la evaluación de pacientes con AER, el padre y la madre deben realizarse cariotipo para detectar cualquier anomalía estructural cromosómica, translocación balanceada o Robertsoniana, ya que se observan en un 2% a 5% de las parejas con AER.²⁵ El consejo genético es importante cuando se identifica una alteración estructural, ya que la probabilidad de un embarazo subsecuente exitoso depende del tipo de alteración genética. El tratamiento incluye diagnóstico genético preimplantación (PGD) para translocaciones específicas, con transferencia de embriones no afectados (IVF), o la donación de gametos; aunque actualmente se están evaluando sus resultados.²⁶ Otras opciones cuando uno de los padres es portador de alteración genética son cariotipo por medio de vellosidades coriales o amniocentesis.

Factores de riesgo asociados a aborto recurrente

Edad. La edad de la mujer al momento de embarazarse es un factor que diferentes estudios longitudinales muestran como factor de riesgo para AER en embarazos reconocidos clínicamente. Así, cuando la mujer se encuentra entre los 12 y 19 años de edad el riesgo de AER es de 13%. Y también cuando avanza la edad aumenta el riesgo de abortar, así, cuando la edad es entre los 20 y 24 años, 11% ; entre los 25 y 29 años, 12% ; entre los 30 y 34 años, 15% , entre los 35 y 39 años, 25% y entre los 40 y 44 años, 51%. Alcanzando hasta 75% en mujeres mayores de 45 años.^{21,23}

Antecedente de aborto. El riesgo de un aborto subsecuente después de dos abortos consecutivos es 15 %; después de 3 abortos consecutivos 37.5%, y 60% después de cuatro.²⁷ Maconochie y cols.²⁸ estudiaron 603 con aborto del primer trimestre y 6116 pacientes con hijos vivos para evaluar la asociación de historia de abortos previos. En su reporte mostraron que el antecedente de un aborto, se relaciona con un nuevo desenlace de aborto con RM = 1.65 IC 95% (1.27-2.13). Si existen dos abortos previos la RM= 2.00 IC 95% (1.31-3.06). Con tres abortos o más como an-

tecedente, la RM= 3.87 IC 95% (2.29-6.54). El riesgo se incrementa con cada aborto adicional y tener un hijo vivo previamente reduce el riesgo de aborto en embarazos subsecuentes alrededor de 40%. El riesgo de un aborto subsecuente después de dos abortos consecutivos es 15 %; después de 3 abortos consecutivos 37.5% ,y 60% después de cuatro.

Síndrome antifosfolípido. La prevalencia de anticuerpos antifosfolípido es de 15% (rango 8% a 42%) en mujeres con AER en comparación con 2% en mujeres con historia de bajo riesgo obstétrico. Los criterios que orientan el diagnóstico son la presencia de trombosis vascular, morbilidad durante el embarazo (muerte fetal intrauterina, parto pretérmino, preeclampsia, insuficiencia uterina y aborto recurrente) y resultados de laboratorio positivos para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y/o anticuerpos anti- β_2 glicoproteína.²⁹ Los anticuerpos antifosfolípido tienen una variedad de efectos sobre el trofoblasto, que incluyen inhibición de la diferenciación del trofoblasto veloso y de la invasión del trofoblasto extraveloso y son capaces de desencadenar la respuesta inflamatoria y trombosis vía activación del complemento y apoptosis.³⁰

Factores anatómicos. La prevalencia de defectos anatómicos del aparato reproductor en mujeres con AER es 12.6% (CI 95%: 1.8-37.6), en tanto que es de 4.3% (CI 95%:2.7-16.7) en población general. La mayor incidencia de aborto ocurre en mujeres con útero septado (44.3%), bicorne (36%), arcuato (25%); Además, las malformaciones uterinas congénitas se asocian a aborto del segundo trimestre, además de otras complicaciones incluyendo parto pretérmino, mala presentación fetal e incremento de cesáreas. La detección de alteraciones genéticas Müllerianas se realiza por medio de histerosalpingografía, resonancia magnética o por ultrasonido 3D. En el caso de detectar útero septado, la corrección quirúrgica por histeroscopia, no se recomienda corrección de útero didelfo o unicornio. Cuando se corrige el útero septado aumenta la tasa de éxito del embarazo a 83.2% (77.4%-90.9%).³¹

Trombofilias heredadas. Es necesario realizar tamizaje en pacientes con antecedente de tromboembolia venosa o pariente de primer grado con antecedente de trombofilias. Es necesaria la identificación del Factor V Leiden, así como mutaciones del gen de protrombina, proteína C, proteína S y deficien-

cias antitrombina.³²

Factores inmunológicos. Los meta análisis concluyen que los datos disponibles no son consistentes, y solo se observa una modesta asociación entre polimorfismos de genes de interleucinas y AER.^{33,34}

Factores endócrinos. Se acepta generalmente que deben ser investigados y tratados los trastornos endócrinos como diabetes descontrolada y disfunción tiroidea (TSH \geq 2.5 mIU/L). La hiperprolactinemia también se asocia a pérdida del embarazo temprano, su tratamiento con Bromocriptina mejora los resultados de embarazo exitoso a 87.5% vs 52.4 % de los no tratados. Se ha atribuido un mayor riesgo de aborto en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) debido a resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo. Actualmente se discute la conveniencia de tratar con progesterona la insuficiencia de fase lútea en pacientes con AER.³⁵⁻⁴²

Agentes infecciosos. Cualquier infección severa que conlleve a bacteremia o viremia (rubeola, hepatitis) puede provocar aborto. Pero para que un microorganismo pueda estar implicado en la etiología del AER, debería ser capaz de persistir en los siguientes embarazos y no ser detectado o ser asintomático. El TORCH no cumple estos criterios y debe ser abandonado. Así mismo, no hay consenso para la investigación sistemática de Gardnerella vaginalis, Ureaplasma urealyticum y Mycoplasma hominis.

Cuando no se logra identificar la etiología o factor asociado, se denomina aborto espontáneo recurrente de causa inexplicable (AERI). Se han propuesto dos subtipos de aborto espontáneo recurrente inexplicable:²²

- Aborto espontáneo recurrente inexplicable tipo I el cual ocurre por azar en mujeres que no tienen patología subyacente y tienen buen pronóstico.
- Aborto espontáneo recurrente inexplicable tipo II el cual ocurre debido a una patología subyacente que actualmente no ha sido identificada por las rutinas clínicas habituales o convencionales y tiene mal pronóstico.

Ambos tipos se pueden distinguir por las siguientes características clínicas:

- a) Edad.- La mujer joven es menos probable que sufra AER por azar, que una mujer de 40 a 44 años que tiene una probabilidad por azar de 13.3 % en comparación con 0.13 % de una mujer de 20-24 años.

b) Criterio de definición.- Si solo se consideran los embarazos clínicos y no los bioquímicos, entonces el AER es menos probable que sea debido al azar. La prevalencia de aborto bioquímico en la población general es de 60%, y la del aborto clínicamente reconocido es significativamente menor.

c) Número de abortos previos.- Entre mayor número de abortos previos, es menos probable que sea debido al azar.

d) Cariotipo de los productos de la concepción.- Si el cariotipo de los productos de la concepción es normal, entonces el AERI es menos probable que ocurra por azar. En mujeres con AERI y cariotipo normal se asocia a un mal pronóstico el embarazo subsecuente y un mayor número de abortos. En cambio, el AERI que ocurre debido al azar se asocia más comúnmente con aneuploidia esporádica del feto y un cariotipo anormal de los productos de la concepción.

Identificación de factores causales o asociados al aborto espontáneo recurrente

El aborto espontáneo recurrente es una enfermedad distinta a la infertilidad. Cuando la causa es desconocida, cada pérdida del embarazo amerita una revisión minuciosa para determinar la evaluación específica apropiada al alcance del médico clínico que trata este problema. Los protocolos del ACOG,⁴³ ASRM,⁴⁴ y RCGO,⁴⁵ coinciden en que se deben estudiar el factor genético de los padres, enfermedades autoinmunes, trastornos trombofílicos y malformaciones uterinas (Cuadro 2). A continuación se describen las consideraciones más importantes en el manejo clínico.

Medicina preventiva.

Es relevante para cualquier mujer en edad reproductiva y que planea embarazarse contar con controles de glucemia de ayuno y pruebas de funcionamiento tiroideo, así como administrar inmunizaciones contra rubeola y hepatitis.

Historia clínica a la pareja

Como ya se mencionó, existen una serie de factores que podría orientar al origen del aborto de repetición y es por ello que la historia clínica se debe dirigir a identificar esta serie de elementos. De entre ellos, se deben considerar al menos los siguientes:⁴³⁻⁵⁰

- La edad de los padres es el factor pronóstico más importante de AER. La probabilidad de aborto se incrementa conforme avanza la edad materna, y después de los 40 años, más de un tercio de los embarazos

terminan en aborto. La mayoría de estos embriones tienen números anormales de cromosomas.

- Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, episodios trombóticos y malformaciones congénitas.

- Antecedentes personales: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, enfermedad tiroidea, hipertensión arterial y enfermedad renal. Todos incrementan el riesgo de aborto.

- Historia menstrual. Ciclos menstruales cortos caracterizan la deficiencia de fase lútea. Tradicionalmente los niveles séricos de progesterona en la mitad de la fase lútea y el fechado endometrial (Biopsia de endometrio) son los criterios diagnósticos de fase lútea deficiente, este defecto puede alterar la receptividad del endometrio y llevar a falla de la implantación. Diversos estudios morfológicos e inmunohistoquímicos sugieren que defectos primarios del endometrio se asocian hasta en un 20% de las mujeres con AER.

- El número, orden y evolución de las gestaciones. El antecedente más evidente es la identificación de un aborto previo y es importante averiguar si la pérdida fetal fue temprana (antes de las 12 SDG) o tardía, ya que orienta sobre los factores asociados; así embarazos menores de 10 SGD la mayoría se asocian a factores genéticos, mientras que embarazos mayores de 12 SDG a factores autoinmunes y anatómicos uterinos. El número de abortos previos es el segundo factor de riesgo más importante.

- Es necesario contar con información confiable de la edad del embarazo y por ello, es importante averiguar el método utilizado para establecer la edad gestacional, ya que no es equivalente el diagnóstico bioquímico o clínico. El diagnóstico bioquímico sirve para identificar de forma temprana el embarazo por medio de hCG en sangre, que permite identificarlo antes de las 6 semanas de gestación. Por otro lado, la evidencia de saco gestacional intrauterino con embrión solo es posible después de las ~6.4 semanas de gestación por USG y/o en producto de aborto la identificación de tejidos embrionario/placentarios. El embarazo confirmado por ultrasonido es el criterio que se acepta para definir después de dos pérdidas consecutivas del embarazo, aborto espontáneo recurrente (ASRM).

- Es recomendable el estudio histopatológicos de los productos del aborto, ya que permite descartar la presencia de mola hidatiforme y en el caso de AER,

son importantes los hallazgos de infartos placentarios, cambios trombo-inflamatorios placentarios, vellois y deciduitis.

Cuadro 2. Protocolos de estudio de aborto recurrente

FACTORES	IMSS	ACOG	ASRM	RCOG
Cariotipo a la pareja	Si	Si	Si	Si
Histerosalpingografía	Si	Si	Si	Si
Ultrasonografía	Si	Si	Si	Si
Anticoagulante	Si	Si	Si	Si
Lúpico				
Antifosfolípido	Si	Si	Si	Si
Antoicardiopina	Si	Si	Si	Si
Antinúcleo	Si	No	No	No
Antitiorideos	Si	No	No	No
TSH Y PRL	Si	Si	Si	No
LH	Si	Si	Si	No
Biopsia de endometrio	Si	Si	No	No
Cariotipo de embrión y placenta	No	Si	Si	Si
Trombofilias	No	No	Si	Si
Aloinmunidad	No	No	No	Si
Infeciosos	Si	No	No	No
Ambientales	Si	Si	Si	No

*ACOG.-American College of Obstetrics and Gynecology, ASRM.- American Society for Reproductive Medicine, RCGO.- Royal College of Obstetrics and Gynaecology, IMSS.-Instituto Mexicano del Seguro Social.

Examen físico.

Se recomienda contar con el índice de masa corporal (IMC) de la paciente, ya que sabemos que mujeres que tienen resistencia a la insulina, como las mujeres obesas y muchas con síndrome de ovario poliquístico, sufren altos índices de aborto. La obesidad se refiere como factor asociado al AER (RM=3.5 e IC 95% de 1.03-12.01)

Estudios básicos de laboratorio. Se requieren todos los siguientes:

- Biometría hemática completa. La información que de ella se deriva nos proporciona una idea muy confiable del estado general del paciente. Es el estudio básico de tamizaje por excelencia por su

gran especificidad para descartar de primera intención múltiples patologías. Su desglose: hemoglobina, hematocrito y número de eritrocitos por ml; leucocitos (linfocitos, monocitos, macrófagos) y plaquetas. En el caso de AER sugiere aplicar pruebas sensibles sobre eventos agudos o crónicos infecciosos, trombofilias, autoinmunidad, deficiencia de hierro y ácido fólico.

- Glucosa en ayuno. Las mujeres con diabetes mellitus mejoran su resultado del embarazo si los niveles de glucosa son controlados antes de la concepción.

- Cariotipo a los padres. La realización del examen cromosómico a los padres en muestras sanguíneas, identifica una causa heredable en ~5% de las parejas con AER vs 0.2% de parejas en población normal. Las translocaciones balanceadas (cuando una parte de un cromosoma se pega a otra) son las causas más comunes de alteraciones cromosómicas heredadas. Aunque un padre o madre que es portador de una translocación es sano, su hijo puede heredar mucho o poco de ese material (translocación imbalanceda en el feto). Cuando esto sucede ocurre el aborto por lo general.

- Ultrasonido pélvico, histerosalpingografía e histeroscopia y laparoscopia. Identifican las distorsiones de la cavidad uterina por miomas (submucosas), pólipos o sinequias. Además de las alteraciones congénitas uterinas (útero arcuato, didelfo, unicornio, bicorne y septado), estas se asocian a pérdida fetal recurrente, sobre todo en el segundo trimestre, además de parto pretérmino. Se detectan en 12.6% de las mujeres con AER. Y la corrección de los defectos y de manera importante el útero septado mejoran la tasa de embarazos en mujeres con AER.

- Tamizaje de trombofilia. Las trombofilias heredadas aumentan el riesgo de muerte fetal en el segundo trimestre del embarazo. Las más frecuentes son Factor V Leiden, mutaciones del gen de protrombina, proteína C, proteína S y deficiencias antitrombina.

- Tamizaje de síndrome antifosfolípido. Debido a que entre el 8% a 42% de las pacientes con AER dan POSITIVO a anticuerpos antifosfolípido. Los estudios de laboratorio específicos más ampliamente aceptados son: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiopina y anti-B2 glicoproteína 2.

- Tamizaje de trastornos metabólicos y endocrinos

- Diabetes mellitus, se solicita HbA1c. La diabética con aumento de la hemoglobina glucosilada en

el primer trimestre del embarazo tiene alto riesgo de aborto.

- Síndrome de ovario poliquístico (SOP). Se ha detectado en 36 a 56 %, de las mujeres con AER, mientras en las mujeres con historia reproductiva no complicada es de 22%. Este hallazgo se ha detectado por medio de USG, niveles elevados de LH y testosterona. El aborto se ha atribuido a resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo. Además, se reporta una alta prevalencia de niveles elevados de LH y AER.

- Pruebas de función tiroidea. Aunque no se asocian a AER, el hipotiroidismo se asocia a infertilidad y alteraciones del desarrollo fetal a corto y largo plazo. Los anticuerpos antitiroideos (peroxidasa y tiroglobulina) se han detectado en 31% de los pacientes con AER.

- Prolactina.- La hiperprolactinemia cuando se trata mejora las tasas de embarazo en mujeres con AER.

- Insuficiencia de fase lútea o fase lútea corta identificada por Biopsia de endometrio y progesterona sérica. La progesterona, hormona producida después de la ovulación por el cuerpo lúteo del ovario, es necesaria para un embarazo sano. Con la administración de progesterona, se reporta disminución en la frecuencia de abortos $RM=0.38$ IC 95% (0.2-0.7), es decir es "factor protector".

*Estudios especiales*⁴⁵

- Cariotipo feto-placentario, células NK uterinas/periféricas, interleucinas Th1, Antígenos HLA maternos y paternos, lectina unidora de manano (MBL), síndrome de ovario poliquístico, biopsia de endometrio, niveles de ácido fólico y homocisteína.

- Cariotipo fetoplacentario.- Debido a que en casi la mitad de los abortos de mujeres con AER, TIENEN aneuploidias, se recomienda el estudio cromosómico en tejidos embrionarios/placentarios. Ya que en pacientes con AER se reportan anomalías cromosómicas en estos tejidos de 30% a 57% en embarazos subsecuentes. En el estudio de las anomalías citogenéticas de los productos de la concepción, se observa una alta frecuencia de anomalías cromosómicas que ocurre de manera recurrente en productos de la concepción en mujeres con AER (en un análisis de un segundo aborto consecutivo, se encontró aneuploidia en 70% de los casos, cuando en

el primer aborto se detectó aneuploidia; y cuando el aborto previo fue normal en solo 20% de los casos,). Por lo tanto sirve como predictor en un embarazo subsecuente.

Estudios de aloinmunidad. Solo se realizan en protocolos de estudio de pacientes con AER en centros especializados de investigación básica-clínica en este problema clínico.

- Estudios de tipificación de antígenos HLA a los padres, polimorfismos HLA-G. La relación entre ser portador de los polimorfismos HLA-G*0104 y HLA-G*0105 en cualquiera de los padres se ha asociado con un incremento en el riesgo de aborto. Más aún, la prevalencia de estos alelos es mucho más alta en parejas con cinco o más abortos.

- Perfiles de citocinas deciduals: Th1 (IL-2, IFN- γ y TNF- α) y Th2 (IL-4, IL-6, IL-10). Niveles elevados de citocinas Th1 y niveles bajos de citocinas Th2 se encuentran en mujeres con AER.

- Anticuerpos bloqueadores o antipaternos. Los anticuerpos bloqueadores enmascaran antígenos fetales placentarios. El embarazo normal se asocia con incremento significativo en la producción total de anticuerpos IgG de las subclases 1,2 y 3. Pero no de IgG subclase 4 y una disminución de esta se asocia a AER.

- Poblaciones de células del sistema inmune.- Las células NK son un tipo de linfocitos que en conjunción con ciertas citocinas Th1 (IFN- γ y TNF- α) permiten la invasión del trofoblasto y remodelación vascular. Se encuentra un alto número de uNK (células NK deciduals CD56+ NK) en pacientes con AER. También otras poblaciones de linfocitos CD4+, CD14+, CD16+ y células MHC II se encuentran en mayor cantidad en el endometrio de las mujeres con AER.

- Mannan-binding lectin (MBL) es una lectina tipo C que participa en la respuesta inmune, activando la vía del complemento. Los niveles bajos de MBL se han asociado a AER.

Las concentraciones elevadas de homocisteína se asocian a AER, ya que estas pacientes desarrollan trombosis venosas y arteriales. Entre las causas de esta alteración esta la presencia del polimorfismo genético en la posición 677 del gene MTHFR. Así mismo, los niveles bajos de ácido fólico se asocian con hiperhomocistinemia y a alto riesgo de aborto del

primer trimestre, defectos del tubo neural, restricción del crecimiento intrauterino y desprendimiento de placenta.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Complicaciones del aborto, directrices, técnicas y gestoriales de prevención y tratamiento. Ginebra, Suiza 1995: p14.
2. Organización Mundial de la Salud. Aborto espontáneo y provocado. Ginebra: OMS;1970. Informe técnico 461.
3. Zegers-Hochchild F, Adamson GD, Mouzon J, Ishidara O, Mansour R, Nygren K, et al. Editores. Glosario de terminología en técnicas de reproducción asistida (TRA). Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ginebra, Suiza 2010.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social y Comisión de los Derechos Humanos. Compendio de Normas Oficiales Mexicanas vinculadas con el derecho a la protección a la salud. México: 2010.
5. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson N, Wood PJ. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982; 38:447-453.
6. Boklage CE. Survival probability of human conceptions from fertilization to term. *Int J Fertil* 1990; 35:75-94.
7. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989; 299:541-545.
8. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319:189-194.
9. Wilmut I, Sales I, Ashworth CJ. Maternal and embryonic factors associated with prenatal loss in mammals. *J Reprod Fertil* 1986;76:851-864.
10. Evers JL. Female subfertility. *Lancet* 2002; 360:151-159.
11. The ESHRE Capri Workshop Group. Europe the continent with the lowest fertility. *Hum Reprod Update* 2010; 16:590-602.
12. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2012; 27:2297-2303.
13. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:132-145.
14. The ESHRE Capri Workshop Group. Genetic aspects of female reproduction. *Hum Reprod Update* 2008; 14:293-307.
15. Toth B, Jeschke U, Rogonhofer N, Scholz C, Wurfel W, Thaler C, et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol* 2010; 85:25-32.
16. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994; 9:1328-1332.
17. Carrington B, Sacks B, Regan L. Recurrent miscarriage: Pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:591-597.
18. Stirrat GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *The Lancet* 1990;336:673-675.
19. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996;66:24-29.
20. Dawood F, Farquharson R, Quenby S. Recurrent miscarriage. *Curr Obstet Gynaecol* 2004;14:247-253.
21. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br Med J* 2000;320:1708-1712.
22. Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it?. *Hum Reprod* 2012;27:1882-1886.

23. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368:601-611.
24. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;73:300-304.
25. Carp H. Recurrent miscarriage: Genetic factors and assessment of the embryo. *IMAJ* 2008;10:229-231.
26. Vissenberg R, Godjin M. Is there a role for assisted reproductive technology in recurrent miscarriage?. *Semin Reprod Med* 2011;29:548-556.
27. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989;299:541-545.
28. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage - results from a UK population-based case-control study. *BJOG* 2007;114:170-186.
29. Wijetilleka S, Scoble T, Khamashta M. Novel insights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:473-481.
30. Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med* 2011;29:522-539.
31. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-174.
32. de Jong PG, Godjin M, Middeldorp S. Testing for inherited thrombophilia in recurrent miscarriage. *Semin Reprod Med* 2011;29:540-547.
33. Bombell S, McGuire W. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: Meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2008;48:147-154.
34. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AIF, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Rep* 2003;9:163-174.
35. Smith ML, Schust D. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2011;29:482-490.
36. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487-490.
37. Van den Boogard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post J, Godjin M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod* 2011;17:605-619
38. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998;70:246-252.
39. Patel BG, Lessey BA. Clinical assessment and management of the endometrium in recurrent early pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2011;29:491-506.
40. Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wlff M. The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod* 2006;12:617-630.
41. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011;29:507-513.
42. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Phil D, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94:290-295.
43. ACOG practice bulletin number 24, February 2001. Management of recurrent early pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet* 2002;78:179-190.
44. 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.

45. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top guideline No. 17. April 2011.
46. Jauniaux E, Fraquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:2216-2222.
47. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002;8:463-481.
48. Stirrat GM. Recurrent miscarriage II: clinical associations, causes, and management. *Lancet* 1990;336:728-733.
49. Lathi RB, Gray Hazard FK, Heerema-McKenney A, Taylor J, Chueh JT. First trimester miscarriage evaluation. *Semin Reprod Med* 2011;29:463-469.
50. Christiansen OB, Nybo-Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves P, Hviid TV, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83:821-839.