



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1997; 43 (1) : 51-55

Factores etiológicos implicados en el aborto recurrente

WILFREDO GÓNZALES, MIGUEL EXEBIO, ANA GENG, MARITZA LIMAS, NELLY ZEGARRA

Resumen

Se presenta un estudio retrospectivo, descriptivo, cuyo objetivo fue determinar los factores etiológicos implicados en el aborto recurrente de pacientes que acudieron para su atención entre 1993 y 1995, a la Unidad de Patología del Primer Trimestre del Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, del IPSS, y se revisó 42 historias clínicas de pacientes que presentaron 2 ó más abortos consecutivos, encontrándose en 11,9% de los casos un trastorno autoinmune, e 9,5%, un defecto anatómico uterino, 7,1% hormona 4,8% infeccioso y en 2,4% genético. En 64,3% no se halló una causa implicada en los abortos. Se compara nuestros hallazgos con lo publicado en la literatura y se concluye que no se descubrió un factor etiológico en la mayoría de las pacientes, pues no se cuenta con la tecnología adecuada, lo que hace imposible ensayar un esquema terapéutico.

Palabras clave: Aborto recurrente.

Summary

Retrospective, descriptive study to determine the etiological factors in recurrent abortion in patients attended at Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital Obstetrical Service between 1993 and 1995 -Findings in 42 patients with 2 or more consecutive abortions showed autoimmune disorder in 11,9%, uterine anatomical defect in 9,5%, and hormonal infectious and genetic abnormalities in 7,1%, 4,8 and 2,4%, respectively. No cause was found in 64,3%. We consider we did not find the etiological factor in the majority of cases because of insufficient technology.

Key words: Recurrent abortion.

Introducción

Una situación clínica frustrante, tanto para los pacientes como para sus médicos, es el aborto recurrente que ocurre como un proceso de fertilización complejo y marcadamente ineficaz¹. Diversos estudios han registrado un índice de pérdidas gestacionales sorprendentemente elevado²⁻⁴.

Mucho se ha avanzado en el manejo terapéutico desde la última definición del aborto propuesta por la Organización Mundial de la Salud, en 1997; sin embargo el conocimiento en muchas áreas de este problema a fin es pobre, sobre todo en nuestro medio.

Se denomina aborto espontáneo a la "expulsión o extracción de un embrión o feto de 500 gramos o menos de su madre"⁵.

Aborto recurrente, aborto, habitual, pérdida gestacional recurrente, pérdida gestacional repetitiva, son denominaciones que son usadas como sinónimos. Para Hatasaka, el término de "pérdida gestacional recurrente" se va imponiendo, porque evita los estigmas que producen palabras como aborto y habitual⁵.

La definición clásica de aborto, recurrente es la presentación de tres o más abortos espontáneos consecutivos. Algunos investigadores piensan que inclusive de abortos espontáneos constituyen una pérdida gestacional recurrente, que amerita ser estudiada^{6,7}. Cuando nos ha logrado que alguna gestación supere las 20 semanas, se habla de abortadora recurrente primaria, mientras que si una gestación mayor de 20 semanas precede o se intercala entre dos abortos, se habla de abortadora recurrente secundaria⁸.

Diversos estudios informan tasas de aborto espontáneo que van del 15 al 20%, para embarazos clínicamente reconocidos^{5,9}. Pero, teniendo en cuenta los abortos subclínicos, la tasa real puede ser superior al 50% de los huevos fertilizados. "Por otro lado, hasta 5% de las parejas tiene dos abortos consecutivos y 1% tiene tres.



Muchas causas han sido propuestas para explicar la pérdida gestacional recurrente. Pero, sólo la aneuploidia embrionaria es reconocida como causa bien establecida de aborto recurrente, habiendo vínculos fuertes de causa-efecto entre algunas traslocaciones paternas, incompetencia cervical y una enfermedad tiroidea grave¹¹.

Cada vez se utiliza mayor cantidad de procedimientos en busca de un diagnóstico. Sin embargo, ésta sólo se establece para menos del 60% de los casos, siendo los porcentajes muy variables¹²⁻¹⁴. Pero, si se considerase los factores inmunitarios como causa probable de aborto recurrente, el número, de casos con diagnóstico etiológico se incrementaría sustancialmente. Para Coulam¹⁵, el 40% de las pérdidas recurrentes podría ser atribuido a causas inmunitarias, dejando sin explicación a sólo 15%.

Pero, un estudio en la Universidad de Utah, sólo encontró la causa probable en 21% de la parejas, al excluir las pérdida gestacional recurrente aloinmunitaria, por no existir pruebas clínicas o de laboratorio para establecerla". Sin embargo, una forma de valorar el papel de los factores inmunológicos es a través de la determinación de anticuerpos antifosfolípidos, al reconocerse por más de un decenio una asociación entre el síndrome antifosfolípido y el aborto recurrente, aún sin una enfermedad autoinmune clínicamente demostrable^{14,17-19}.

Para el conocimiento de los factores etiológicos implicados en el aborto recurrente en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) de Lima, del Instituto Peruano de Seguridad Social (IPSS), se planteó la presente investigación.

Material y método

Se ha revisado en forma retrospectiva, descriptiva y parcial, 42 historias clínicas de pacientes con 2 ó más abortos consecutivos, que acudieron para atención a la Unidad de Patología del Primer Trimestre del Servicio de Obstetricia del HNGAI, del IPSS, entre 1993 y 1995, y que posteriormente fueran sometidas a un estudio completo en busca de la causa por la cual abortaron. Cada pareja fue estudiada según los siguientes parámetros:

1. Anamnesis

2. Exploración física, general y ginecológica.

3. Exploración radiológica: histerosalpingografía en fase premenstrual.

4. Ecografía pélvica.

5. Análisis de sangre.

- Hemograma
- Velocidad de sedimentación.

6. Pruebas serológicas

- Grupo sanguíneo, factor RH
- Prueba de Coombs indirecto
- VDRI
- Prueba para toxoplasmosis
- Prueba para citomegalovirus
- Prueba para gonococo y Chlamydia

7. Bioquímica sanguínea

- Glicemia
- Prueba de tolerancia a la glucosa
- Urea y ácido úrico

8. Estudios hormonales

- Prolactina
- FSH y LH
- Estradiol en fase folicular



- Estradiol y progesterona en fase lútea.

9. Biopsia premenstrual de endometrio

10. Espermatograma

11. Exploración genética: Cariotipo de cada miembro de la pareja, mediante cultivo de cromosoma (linfocitos) y estudios según técnica convencional (Giemsa) y bandeó GTG (bandas G).

12. Determinación de anticuerpos antifosfolípidos

En el análisis estadístico se utilizó la media \pm media estándar y los porcentajes. En el análisis comparativo se aplicó la prueba de la t de Student. La significación estadística fue establecida en un valor de probabilidad inferior a 0,05.

Resultados

La edad media de la población estudiada fue $28,3 \pm 4,2$ años en las mujeres y $30,4 \pm 5,3$ en los hombres. Fueron catalogadas como abortadoras recurrentes primarias 32 pacientes, es decir, 76,2%, y como secundarias 10 pacientes, 23,8%. Las 42 parejas habían tenido un total de 107 abortos entre precoces y tardíos. En 25 mujeres (59,5%) el aborto se presentó en dos oportunidades, en 11 (26,2%) en tres, y en seis (14,3%) la pérdida se repitió cuatro veces (Tabla 1).

| No. Abortos (N = 42) | Pacientes (N = 107) | Total de abortos | % |
|----------------------|---------------------|------------------|------|
| 2 | 25 | 50 | 59,5 |
| 3 | 11 | 33 | 26,2 |
| 4 | 6 | 24 | 14,3 |

El estudio, de las parejas (Tabla 2) estableció la etiología del aborto en 15 parejas (35,7%), mientras que en 27 (64,3%), la causa fue desconocida.

Se demostró la existencia de un anticuerpo, antifosfolípido en 5 casos (11,9%). Tres presentaron prueba positiva para el anticoagulante tóxico; en una se demostró anticuerpos anticardiolipina, en tanto que en otra se detectó positividad para ambas pruebas.

La falla anatómica fue la segunda en frecuencia, estando presente en 4 pacientes (9,5%); 3 presentaron incompetencia cervical y en una se demostró una leiomiomatosis severa.

Una alteración hormonal fue probada en 3 casos (7,1%), habiéndose establecido 3 fases lúteas inadecuadas, con dosajes de progesterona bajos y persistencia de endometrios proliferativos.

En 2 pacientes (4,8%) se detectó positividad en la pruebas de Elisa para toxoplasmosis, al valorar las inmunoglobulinas IgG e IgM.

La etiología genética solo estuvo presente en 2,3% de los infértiles, es decir un caso, habiéndose presentado un aborto en forma precoz y un óbito fetal de 24 semanas con malformaciones congénitas múltiples. La alteración consistió en defecto del cariotipo en el esposo, que se tradujo en la presencia de una translocación robertsoniana 13/14.

En una paciente hubo combinación de factores, al presentar una incompetencia cervical más una leiomiomatosis severa.

| Etiología | Pacientes (N=42) | % |
|-------------|------------------|------|
| Autoinmune | 5 | 11.9 |
| Hormonal | 3 | 7.1 |
| Anatómica | 4 | 9.5 |
| Infecciosa | 2 | 4.8 |
| Genética | 1 | 2.4 |
| Desconocida | 27 | 64.3 |



| Etiología | Pacientes (N=42) | Abortos (N=107) | EG media (SEM) |
|------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|
| Genética | 1 | 3 | 8,4±1,2 |
| Infecciosa | 2 | 4 | 8,5±2,6 |
| Hormonal | 3 | 11 | 10,7±2,1 |
| Anatómica* | 4 | 10 | 18,7±3,8 |
| Autoinmune | 5 | 14 | 10,9±2,8 |
| Desconocida | 27 | 65 | 10,4±0,8 |

* $p < 0,05$

El análisis comparativo, mediante la aplicación de la prueba de t de Student, demostró diferencia estadísticamente significativa entre la edad gestacional en que se produjo el aborto y una de las causas atribuibles a éste; la pérdida fetal, cuando existió un defecto anatómico (incompetencia cervical), fue significativamente ($p < 0,05$) más tardía (Tabla 3). Por otro lado, se encontró una mayor precocidad del aborto cuando la causa fue atribuida a alteraciones genéticas o de índole infeccioso, sin ser estadísticamente significativo tal hallazgo.

Discusión

La evaluación diagnóstica ha podido establecer la causa del aborto recurrente en 15 parejas, lo que significa un 35,7% del total de casos estudiados. En otras palabras, 27 parejas, 64,3%, tuvieron una evaluación diagnóstica negativa; esto confirma lo referido por la mayoría de autores, es decir, que en 40 a 80% de los casos no se establece una causa que explique el aborto^{8,9,12,13,16,20}. Es evidente que la imposibilidad de contar con pruebas clínicas y de laboratorio para evaluar los factores autoinmunitarios implicados en el aborto, así como genéticos, hace que estas cifras sean tan elevadas^{15,21,33}.

El síndrome antifosfolípido es reconocido como, causa de pérdida gestacional recurrente durante más de un decenio, produciendo muertes fetales en el primero o segundo trimestres. Se describe que aproximadamente el 5% de las pacientes que sufren abortos recurrentes tienen pruebas positivas para el anticoagulante lúpico, el anticuerpo anticardiolipina o ambos, y que 30 a 40% de las pérdidas se producen después de las 13 semanas⁸. Sin embargo, otros autores refieren porcentajes del 6 al 18% de positividad¹⁴. Resultados tan diferentes tienen su explicación en el uso de diferentes pruebas diagnósticas y el nivel a partir del cual se considera positiva. Además, el método de selección de la muestra y la representatividad hace poco, comparables los resultados. En nuestra serie, 11,9% de las pacientes presentó positividad para las pruebas de detección de anticuerpos antifosfolípidos y los abortos se produjeron a las 10,9 semanas, similar a lo encontrado por Barrenetxea¹.

Por décadas se ha descrito que las anomalías anatómicas uterinas son causas de complicaciones obstétricas, como el aborto recurrente, amenaza de parto pretérmino, presentaciones fetales anómalas y la prematuridad²². Pero no todas las mujeres con anomalías del útero tienen esas complicaciones. En mujeres con antecedentes de pérdida repetitiva se ha encontrado anomalías, como útero unicornio, didelfo, bicorneo o tabicado, hasta en 27% de los casos⁷. De igual forma, los defectos uterinos adquiridos secundarios a la exposición del dietilestilbestrol, el síndrome de Asherman y los leiomiomas son considerados contribuyentes del aborto. La incompetencia cervical, cuya etiología es atribuida a factores traumáticos congénitos y hormonales, es una realidad clínica incuestionable, cuya incidencia va del 0,05 al 7,25%²³ y es reconocida como causa de abortos fetales tardíos. Encontramos 4 mujeres (9,5%) que presentaron anomalías uterinas; en tres de ellas existió una incompetencia cervical y en una se combinó ésta con la existencia de una leiomiomatosis intramural y subserosa severa. No se demostró alguna malformación uterina congénita, ello se explicaría por lo reducido de la muestra estudiada, pues la incidencia de éstas es de una por cada 700 mujeres²⁴ y sólo una de cada 5 tendrá dificultades reproductivas⁹.

La implantación es un proceso complejo y finamente programado, en donde interactúan efectos hormonales entre el ovario y el útero. Recientes estudios señalan la existencia de ciertos factores polipeptídicos denominados citoninas, que se encuentran en forma soluble unidos a las células y que bajo influencia hormonal ejercerían efectos autocrinos (de autorregulación) y paracrinos (de estimulación de otras células), que al parecer serían indispensables para obtener un embarazo exitoso; sin embargo, falta por aprender mucho en cuanto al papel de estos factores. Por el momento, las investigaciones están a nivel de modelos animales²⁵.

El papel de los factores endocrinos como causa de aborto recurrente es controvertido²⁶. Hay una bien establecida relación causa-efecto. La diabetes mellitus y las tiroidopatías no representan un factor de riesgo significativo. Hay informes que demuestran que no hay mayor riesgo de aborto espontáneo en mujeres con



diabetes subclínica o bien controlada^{27,28}. Aunque se ha relacionado a infertilidad, el hipertiroidismo e hipotiroidismo rara vez son diagnosticados²⁶. En nuestra serie, ambas patologías no fueron demostradas.

Un adecuado endometrio secretorio es fundamental para una implantación exitosa y el desarrollo posterior del producto de la concepción. El defecto de la fase lútea es un desorden caracterizado por una inadecuada maduración endometrial, resultado de desórdenes cualitativos y cuantitativos en la función del cuerpo lúteo, y es el trastorno hormonal mayormente relacionado al aborto recurrente, refiriéndose una incidencia del 23% por diversos autores. Son métodos utilizados para diagnosticar esta disfunción el registro de la temperatura corporal basal, concentración de progesterona, biopsia endometrial, ultrasonografía y las proteínas endometriales. Otros, además, utilizan la monitorización del moco cervical y la citología vaginal seriada²⁹. Sin embargo, lo fundamental para su diagnóstico son los datos histológicos de frotis de especímenes de la biopsia endometrial durante la fase lútea tardía, siguiendo los criterios de Noyes y Col.³⁰

Otros investigadores han recomendado la cuantificación de uno de los productos del cuerpo lúteo durante la fase secretora, la progesterona. Pero, un inconveniente importante en el dosaje aislado de la concentración de progesterona es la pulsatilidad de su secreción, con variaciones hasta de un décuplo³¹. Para disminuir esta variabilidad se sugiere pruebas múltiples, como método de valoración de lo adecuado de la fase lútea³². Se informa que un 21% de las fases lúteas insuficientes demostradas por la biopsia endometrial no será diagnosticada si se realiza una sola determinación de la progesterona sérica²⁶. En la serie que presentamos, una deficiencia de la fase lútea fue diagnosticada en 7,1% de las pacientes por endometrios proliferativos persistentes en la biopsia endometrial y su correspondiente correlación en el dosaje de niveles insuficientes de progesterona.

Siempre el aborto ha sido considerado como un mecanismo de selección natural, que mejora eficazmente la calidad de los productos que pueden llegar a término; a pesar de ello, aproximadamente 4 de cada mil adultos tiene una anomalía cromosómica y en la mitad de estos se manifestará en forma equilibrada o de portador sano, mientras que en la otra mitad se producirá trastornos, generalmente fenotípicos¹⁵. Por lo menos, 50% de los abortos espontáneos del primer trimestre tiene anomalías citogenéticas. No obstante, esta cifra subestima la contribución genética total al aborto recurrente. Trastornos, como las mutaciones de un solo gen o mutaciones de varios loci, no son identificadas por estudio del cariotipo. Es evidente que, con el avance de la biología molecular, el estudio del DNA es necesario para complementar la citogenética estándar³³.

Dentro de las alteraciones citogenéticas -aneuploidía, anomalías estructurales (translocaciones), mosaicismo y anomalías de un solo gen-, son las segundas el trastorno más frecuente relacionado a pérdida gestacional recurrente ¹⁴, con una incidencia del 3% entre las parejas. Se describe 5 tipos de translocaciones: recíproca, inserción, simple, cambio y robertsoniana, siendo las más frecuentes las recíprocas y simples, mientras que la translocación robertsoniana tiene una incidencia de 0,6%, en parejas con dos o más abortos recurrentes. Además en 2 a 3%, uno de los miembros tiene una translocación equilibrada; pero, la incidencia es de 1,7 a 4,6% en parejas con antecedente de aborto recurrente y recién nacidos anómalos u óbitos³⁵. Los hallazgos obtenidos en esta comunicación confirman en parte lo expresado.

Aunque se indica que las infecciones son una causa ocasional de aborto espontáneo esporádico y, en concordancia con la probabilidad estadística, el aborto recurrente ocurriría con mucha menor frecuencia, hemos encontrado un par de mujeres (4,8%) con pruebas positivas para toxoplasmosis. Se dice que el riesgo de muerte fetal y aborto por esta infección es menor al 5% cuando se presenta en el primer trimestre y que es poco probable que esta se repita en embarazos subsiguientes, si no hay parasitemia crónica en la madre, la cual es rara, salvo en cuadros de inmunodeficiencia. La toxoplasmosis debe ser considerada una causa rara, pero posible, de aborto recurrente³⁶.

Conclusión

En la mayoría de nuestras pacientes abortadoras recurrentes, no se descubre un factor etiológico implicado y, por lo tanto, es imposible ensayar un esquema terapéutico. Los trastornos autoinmunitarios y los defectos genéticos deben explicar la mayoría de los abortos recurrentes, pero no se cuenta con la tecnología ni las pruebas de laboratorio suficientes para establecerlos completa y fehacientemente.

Referencias bibliográficas

1. Barrenetxea G. Factores epidemiológicos implicados en los abortos de repetición. Clin Invest Gin Obst 1993; 20 (7): 282-286.
2. Miller J F, et al. Fetal loss after implantation. Lancet 1980; 13: 551.



- 3 Balasch J. Antiphospholipid antibodies in unselected patients with repeated abortion. *Human Reprod* 1990; 5: 43.
4. Soules MR. The in vitro fertilization pregnancy rate: Let's be honest with one another. *Fertil Steril* 1985; 43 511.
5. Hatasaka HR. Pérdida gestacional recurrente: Factores epidemiológicos. *Clin Obstet Ginecol* 1994; 37 (3): 573-581.
6. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26: 23-27.
7. Harger J et al. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 574-581.
8. Scott, J. R. et al. immunological aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 645-656.
9. Rock J A, Zacur H A. The clinical management of repeated early pregnancy wastage *Fertil Steril* 1983; 39: 123-140.
10. Wilcox A J, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 31 189-194.
11. Wheller JM. Epidemiologic aspects of recurrent pregnancy loss. *Infertil Repr Med Clin North Am* 1991; 2: 1-17.
12. Sargent IL, Wilkins T, Redman CWG. Maternal immune responses to the fetus early pregnancy and recurrent miscarriage. *Lancet* 1988; 12: 1099-1104.
13. Dudley DJ, Branch DW. New approaches to recurrent pregnancy loss. *Clin Obst Gynecol* 1989; 32: 520-532.
14. Parke AL. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1989; 1 275-286.
15. Coulam CB. Immunologic tests in the evaluation of reproductive disorders: A critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1844-1851.
16. Coulam CB. Immunologic tests in the evaluation of reproductive disorders: A critic review. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1864-1871.
17. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Am J Repro Immune* 1989; 20: 52-67.
18. Harris EN, Spinnato JA, Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant woman?. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1272-1277.
19. Sammaritano, LR, Gharavi AE, Antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Lab Me* 1992; 12: 41-59.
20. Cowchock S, Smith JB, Gocial B. Antibodies to phospholipid and nuclear antigen in patients with repeated abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1002-1010.
21. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Amj Reprod Immun* 1991; 26: 23-27.
22. Heinonen PIK, Saarikoski S, Pystyne P. Reproductive performance of women wit uterine anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 1157-1160.
23. Cancino H. Tratamiento quirúrgico de infertilidad por incompetencia cervica *Ginecol Obstet Perú* 1995; 41(2): 28-33
24. Taylor PJ, Goswarng TK. Hysteroscopy in infertility and habitual abortion. *Human Reprod* 1989; 4: 13-16.
25. Pollard JW. Regulation of polypeptide growth factor synthesis and growth factor related gene expresion in the rat and mouse uterus before and after implantation *J Reprod Fertil* 1990; 88: 721-731.
26. Maxson WS. Hormonal causes of recurrent abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1986, 29 941-952.
27. Mills; JE, Simpson JL, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetes women whose pregnancies were identified with 21 days of conception. *N Engl JM*, 1988; 319: 1617-1623.
28. Stray-Pedersen B, Stray Pedersen S. Etiologue factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 2: 140-145.
29. Loayza N. Alternativa terapéutica en gestantes; con el diagnóstico de insuficiencia lútea. *Ginecol y Obstet Perú*, 1995; 41 (2): 47-50.
30. Noyes RW, Herting AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1 3-10.
31. Abraham GE, Maroulis GB Marshall JR. Evaluation of ovulation and corpus luteum funtion using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 522-527.
32. Olive DL, Thomford PJ, et al. Twenty-four hour progesterone and luteinizing hormone profiles in the mid luteal phase of the infertile patient: Correlation with other indicators of luteal phase insufficiency. *Fend Steril* 1989; 51: 587-591.



33. Byrne JB, Ward K. Factores genéticos en el aborto recurrente. Clin Obstet Ginecol 1994; 37(3): 637-647.
34. Fortuny A, Carrio A, et al. Detection of balanced chromosome rearrangements in 445 couples with repeated abortion and cytogenetic prenatal testing in carriers. Fertil Steril 1988; 49: 774-779.
35. Simpson JL, Mayers CM, Martin AO. Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. Fertil Steril 1989; 51: 811-814.
36. Summers PR. Microbios importantes para la pérdida gestacional recurrente. Clin Obstet Ginecol 1994; 37(3): 666-671.