

ABORTO RECURRENTE Ó HABITUAL FACTORES ASOCIADOS

Se define al aborto recurrente (AR) ó aborto habitual como la aparición de tres abortos espontáneos consecutivos. Los abortos espontáneos son la complicación más frecuente del embarazo registrándose un episodio en el 10 al 15 % de los embarazos.

Aquellas mujeres que presentan abortos previos poseen un riesgo mayor en el embarazo siguiente, respecto a las primográvidas (5,6 %). La probabilidad de aborto sobre el embarazo en curso resulta significativamente aumentada según los antecedentes de la paciente: un aborto (11.5 %), dos (29.4 %) y tres (36.4 %).

La pérdida de un embarazo genera un trastorno emotivo muy importante para la paciente y su familia, a lo que se agrega la incertidumbre por el desconocimiento de la causa y la cada vez más probable recurrencia del episodio.

El presente artículo intenta acercar información acerca de las causas del aborto recurrente y del aporte que brinda el laboratorio para el diagnóstico. Si bien existe un porcentaje considerable de aborto recurrente cuya causa es desconocida, es posible llegar al diagnóstico en un elevado número de parejas y consecuentemente instaurar tratamientos eficaces.

ETIOLOGIA DEL ABORTO RECURRENTE (AR)

Muchas dificultades existen en el estudio de los factores etiológicos del aborto recurrente:

- Definir protocolos de trabajo consensuados.*
- Falta de controles normales.*
- Tiempo limitado por el periodo del embarazo, para realizar los estudios.*
- Embarazos que no son reconocidos clínicamente como pérdidas fetales precoces inmediatamente después de la implantación.*

Todo ello ha contribuido que el diagnóstico y manejo de las parejas con aborto recurrente continúe siendo crítico. Las causas de AR pueden ser divididas para su estudio en siete grandes grupos, según se observa en la tabla junto a las frecuencias relativas de aparición:

<u>FACTOR CAUSAL DE ABORTO RECURRENTE</u>	<u>FRECUENCIA (%)</u>
1. Anatómico	10-15
2. Genético	3-5
3. Endocrinológico	20-30
4. Infeccioso	1-3
5. Inmunológico-Aloinmune	N/D
6. Inmunológico-Autoinmune	10-15
7. Desconocido	35-40

Cabe destacar que de modo relativamente frecuente suelen coparticipar más de una causa en el AR. Aproximadamente el 15 % de los casos presentan dos causas asociadas. Además existe un porcentaje elevado, entre 35 a 40 % de los casos, en el que no es posible llegar al diagnóstico.

1. FACTORES ANATÓMICOS

Debido a que el diagnóstico de las patologías aquí mencionadas son realizadas mediante prácticas médicas, nos limitaremos a la enumeración de dichas técnicas. Existe gran controversia respecto a su clasificación, pero dentro de ella se destacan:

- Anomalías uterinas congénitas: Existen algunas teorías que explican la asociación. Una de ellas sostiene que el volúmen luminal se encuentra reducido y una vez superado el límite de expansibilidad uterina, no es posible acomodar a la gesta. Una segunda teoría sostiene que una vascularización insuficiente, puede comprometer a la placenta implantada. El método de elección para su diagnóstico es la Histerosalpingografía (HSG). Como métodos complementarios a ellas pueden solicitarse: laparoscopia, histeroscopia, y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).
- Incompetencia cervical: Es la imposibilidad del cuello uterino para mantener un embarazo ortotópico hasta su término, por un defecto en el esfínter del orificio interno. De esta manera el incremento del peso de una gestación en progreso, puede forzar

la salida de las membranas amnióticas y estas membranas prolapsadas tomar contacto con un medio relativamente hostil como el pH y flora vaginal. Esta causa de pérdida fetal se da principalmente en el segundo trimestre. No existen criterios universalmente aceptados para su diagnóstico, por lo que la historia clínica permite establecer una elevada sospecha si presenta pérdidas repetidas en el segundo trimestre, agudas e indoloras, sin hemorragias ó contracciones uterinas y que ocurren a igual edad gestacional en embarazos sucesivos. Para pacientes no embarazadas se emplean la inspección del cuello uterino, el pasaje indoloro de bujía de Hegar N° 8-10, la medición ecográfica del canal cervical resultando durante el embarazo de gran importancia el grado de dilatación presentado desde la semana 10 de amenorrea y la histerosalpingografía.

- Adherencias intrauterinas: Muchas veces designadas como Síndrome de Asherman. Los síntomas varían según la magnitud de la lesión, pero incluyen hipomenorrea, amenorrea ó abortos recurrentes que aparecen luego del raspado uterino. Resultan de utilidad la histerosalpingografía y la histeroscopia para su diagnóstico.
- Fibromas: Son tumores comunes que ocurren en el 20-25 % de las mujeres mayores de 30 años. La interferencia con el embarazo está en relación con el número, ubicación y tamaño de los fibromas y su diagnóstico puede realizarse por palpación del útero, histerosalpingografía, ecografía e histeroscopia.

2. FACTORES GENÉTICOS

Ha sido ampliamente demostrado que las anomalías cromosómicas son una de las principales causas de aborto recurrente. Alrededor del 60 % de los abortos espontáneos del primer trimestre son cromosómicos anormales y un 3 a 5 % de los abortos recurrentes se deben a esta falla.

Las anomalías cromosómicas pueden originarse " de novo" durante la espermatogénesis u ovogénesis, ó bien, provenir de uno de los progenitores que posea un rearreglo cromosómico estructural balanceado, dando origen a gametas desbalanceadas, determinando así cigotas anormales que pueden ser abortadas espontáneamente. Las anomalías cromosómicas más frecuentemente halladas sobre material de aborto espontáneo son:

- Trisomías 52 %
- Monosomía X (45,X) 18 %
- Triploidías 17 %
- Tetraploidías 6 %

- Otros (Traslocaciones, etc) 7 %

Según lo expuesto resulta esencial el estudio cromosómico (cariotipo) de la pareja con el correspondiente asesoramiento genético. En caso de resultar normal es probable que se corresponda con un error durante la gametogénesis que puede estudiarse sobre el material de aborto.

Las mutaciones moleculares pueden ser una causa sustancial de aborto recurrente euploide en teoría, pero se desconoce su verdadera magnitud.

TEST DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO DEL ABORTO RECURRENTE (AR) FACTORES GENÉTICOS

- CONSULTA GENÉTICA
Asesoramiento genético a cargo de médicos y bioquímicos especialistas.
- ESTUDIO CITOGENÉTICO DE LA PAREJA
Se realiza un estudio citogenético con bandeo G en ambos miembros de la pareja.
- ESTUDIO CITOGENÉTICO DEL MATERIAL DE ABORTO
Se requieren células viables por lo que es importante un envío inmediato al laboratorio.

3. FACTORES ENDOCRINOLÓGICOS

Es conocida la asociación entre aborto recurrente y la disfunción endócrina.

- FASE LÚTEA INADECUADA (FLI): Aparece como la principal causa dentro de la disfunción endócrina. Una inadecuada secreción de progesterona por el cuerpo lúteo en la segunda mitad del ciclo menstrual y en los primeros estadios del embarazo ha sido asociada a mujeres con aborto recurrente, con una incidencia que varía del 23 al 60 %.
Dado que no existen métodos comparables para diagnosticar la deficiencia de la fase lútea en las pacientes embarazadas, el diagnóstico se basa en el monitoreo de ciclos no fértiles:
 - Monitoreo de la temperatura basal. Carece de sensibilidad y especificidad.
 - Dosaje de Progesterona sérica. Posee un valor predictivo positivo para la FLI de 71 % comparado con el diagnóstico efectuado por biopsia endometrial.
 - Estudio anatomopatológico de biopsia endometrial. Permite visualizar las modificaciones del epitelio durante el ciclo

menstrual. Se define como FLI a la discrepancia de 3 ó mas días entre la fecha del ciclo y la cronológica, debiendo observarse por lo menos dos ciclos. Presenta el inconveniente de ser un método invasivo y su visualización subjetiva.

- Hipersecreción de LH: La hipersecreción basal de LH ocurre en mujeres con poliquistosis ovárica (PCO) en la que se observa la presencia de por lo menos 10 folículos ováricos con un diámetro mayor de 2 mm. en asociación con un estroma hipertrofiado en ambos ovarios. Se denomina síndrome de poliquistosis ovárica (PCOs) a este hallazgo ultrasonográfico asociado con irregularidades menstruales, hirsutismo, acné, obesidad, hipersecreción de LH y aumento de andrógenos libre. Aproximadamente un 30% de los embarazos logrados por inducción de la ovulación en mujeres con PCOs culminan en abortos.
- Anomalías tiroideas: La disfunción tiroidea es una causa frecuente de abortos espontáneos. La evaluación de la función tiroidea forma parte de la rutina de evaluación de mujeres afectadas pero su valor es dudoso. Se ha sugerido que la presencia de anticuerpos anti-tiroideos estarían asociados a un incremento de riesgo de abortos, aunque esto parece ser secundario a un desorden autoinmune generalizado.

TEST DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO DEL ABORTO RECURRENTE (AR) FACTORES ENDOCRINOLÓGICOS

- FASE LUTEA INADECUADA (FLI)
 - Progesterona
 - Biopsia de endometrio
- RELACION FSH/LH
- HIPERANDROGENISMO EN EL PCOs
 - 4-andostenediona
 - SDHEA
 - Testosterona Total
 - Testosterona Libre
- ANOMALIAS TIROIDEAS
 - T3
 - T4
 - TSH
 - Anti-Fracción Microsomal
 - Anti-Tiroperoxidasa

4. INFECCIONES

Para que un microorganismo sea causal de pérdidas gestacionales repetidas debe persistir en el tracto genital por un largo período de tiempo, no producir suficiente sintomatología para escapar al diagnóstico y tratamiento, y ganar acceso al compartimiento fetal para causar la pérdida ya sea por infección de tejidos fetales ó por estimulación de una respuesta inflamatoria. El rol y la verdadera incidencia de la infección en el aborto recurrente son muy discutidos. Se cuestiona si el microorganismo es el verdadero responsable de la pérdida, ó simplemente infecta de modo oportunista luego de la muerte fetal por otra causa no infecciosa. La frecuencia elevada de colonización en el tracto genital inferior, ha dificultado una evaluación objetiva, aunque algunos microorganismos se los responsabiliza como una causa de aborto recurrente.

- Ureaplasma urealyticum: Ha sido involucrado en desórdenes reproductivos desde abortos espontáneos hasta parto pre-término. En un estudio realizado sobre 43 abortadoras recurrentes el 28 % de ellas portaba Ureaplasma urealyticum en el endometrio comparado con el 5 % del grupo control.
- Mycoplasma hominis: Algunos autores destacan una importante relación entre este microorganismo y el aborto recurrente.
- Chlamydia trachomatis: En las mujeres las infecciones de la uretra y cervix son generalmente asintomáticas y por lo tanto no detectada, a lo que se le suma su capacidad para evadir la respuesta inmune del huésped y persistir por largos períodos. Se observó que una infección por Chlamydia trachomatis puede incrementar la susceptibilidad a pérdidas fetales durante el primer trimestre.

TEST DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO DEL ABORTO RECURRENTE (AR) INFECCIONES

- Cultivo Endocervical
 1. Ureaplasma urealyticum
 2. Mycoplasma hominis
 3. Chlamydia trachomatis
- Inmunobeads en sangre
 1. DNA (PCR)
 2. Antígeno (ELISA)
 3. Anticuerpos IgG/IgM (IFI)

5. FACTORES INMUNOLÓGICOS ALOINMUNES

La reproducción involucra a progenitores genéticamente diferentes de una misma especie, a dichas diferencias se las denomina aloinmunes, por ello el embarazo es un modelo único de injerto natural. Esto determina que el embrión, el feto y trofoblasto sean blancos inmunológicos naturales para el sistema inmune materno, debido a aquellos productos de genes heredados del padre y antígenos específicos de tejido de diferenciación. Los mecanismos que permiten la tolerancia inmunológica del feto y garantizan el éxito del embarazo se desconocen, aunque existen varias propuestas:

- Factores y células supresoras.
- Hormonas Inmunosupresoras (Progesterona)
- Restricción de la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I y II por el trofoblasto.
- El trofoblasto como barrera física
- Producción de factores bloqueantes: Esta teoría sostiene que una inmuno - estimulación paterna, más que una inmunosupresión, sería necesaria para la tolerancia del feto.

Esta hipótesis se fundamenta en tres conceptos:

- Que existe una respuesta inmune celular materna dirigida contra el feto en todos los embarazos y debe ser bloqueada.
- Que los factores bloqueantes, presumiblemente anticuerpos, se desarrollan en todos los embarazos exitosos, y que estos evitarían el daño por otros efectores inmunológicos.
- Que la ausencia de estos factores bloqueantes se asociarían con abortos espontáneos ó recurrentes.

Estos factores bloqueantes fueron identificados *in vitro* a través de Cultivos Mixtos Linfocitarios (CML) y condujeron al concepto de que la heterogeneidad, es decir que la histoincompatibilidad paterna es necesaria para la producción de factores bloqueantes que garanticen el éxito del embarazo.

Las mujeres con aborto espontáneo recurrente que carecen de niveles adecuados de anticuerpos bloqueantes evaluados por el test Cross-Match de Pareja por Citometría de Flujo, pueden en la actualidad ser exitosamente detectadas y monitoreadas.

El tratamiento consiste en un plan de inmunización con leucocitos paternos, que permiten al sistema inmune materno el reconocimiento indispensable para que se establezcan los mecanismos protectores del embarazo.

[TEST DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO DEL ABORTO RECURRENTE \(AR\)](#) [FACTORES INMUNOLOGICOS ALOINMUNES](#)

- [CROSS-MATCH DE PAREJA](#)

(Citometría de Flujo) Se determina la respuesta de anticuerpos maternos hacia antígenos de linfocitos T y B paternos.

Debe realizarse al comienzo para decidir el plan de inmunización y como monitoreo de la respuesta obtenida.

- *PLAN DE INMUNIZACION*

Se establece el plan de inmunización adecuado según los haplotipos de la pareja a partir de las células mononucleares paternas (ó bien de diversos donantes si los haplotipos son similares).

Se deben realizar previamente Grupo Sanguíneo y marcadores serológicos de HIV, anti HbC y HCV a ambos miembros.

- *HLA DQ (PCR) de la PAREJA*

Se detectan los alelos DQA1 y DQB1 que permiten establecer el grado de histocompatibilidad de la pareja.

- *CD56 (NK)*

(Citometría de Flujo) Se evalúan los niveles de células NK que serían responsables de ser efectoras en el momento de la agresión sobre el feto. En caso de resultar elevado, se recomienda la administración de Ig endovenosa.

FACTORES INMUNOLÓGICOS AUTOIMUNES

El Síndrome Antifosfolípídico es una entidad asociada con trombosis, trombocitopenia y pérdidas fetales recurrentes. Los anticuerpos antifosfolípidicos, presentes en dicho Síndrome, son un grupo heterogéneo de anticuerpos que incluyen al anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y anticuerpos contra otros fosfolípidos aniónicos tales como fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico.

El AL interfiere con los test coagulométricos dependientes de fosfolípidos (ej: APTT), sin inhibir específicamente ningún factor de la coagulación. Los aCL y aFL se detectan por inmunoensayos en fase sólida.

Dado que el Síndrome Antifosfolípídico puede manifestarse por la presencia de AL con ó sin aCL y/ó aFL un correcto diagnóstico requiere la búsqueda de todos estos anticuerpos.

Las mujeres embarazadas portadoras del AL u otro anticuerpo aFL tienen un riesgo aumentado de abortos recurrentes y muertes intrauterinas. Estas complicaciones pueden asociarse ó no con trombosis arteriales ó venosas. Se ha demostrado la existencia de infarto placentario en pacientes con aborto espontáneo ó pérdida fetal que poseían anticuerpos antifosfolípidicos (AL, aCL y / ó aFL). La prevalencia de anticuerpos anti-fosfolípidicos entre abortadoras recurrentes es del 10 al 15%, mientras que la incidencia en la población obstétrica en general es de aproximadamente un 2 %. Es muy importante identificar a las mujeres con complicaciones obstétricas relacionadas con la

presencia de anticuerpos aFL, ya que existen terapéuticas (tratamientos con aspirina ó heparinas) que disminuyen la incidencia de las mismas. Han sido descritas entidades de origen autoinmune órgano específicas asociadas con pérdidas fetales tales como Tiroiditis de Hashimoto, hepatitis autoinmune, artritis post-inmunización por rubéola, etc.

TEST DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO DEL ABORTO RECURRENTE (AR)
FACTORES INMUNOLÓGICOS AUTOINMUNES

- ANTICOAGULANTE LÚPICO
Compuesto de:
 - Tiempo de Quick
 - Tiempo de Trombina
 - APTT (con 2 reactivos sensibles)
 - drWT
 - Pruebas de Neutralización con Plaquetas (PNP-APTT y PNP-drWT)

- ANTICUERPOS ANTI CARDIOLIPINAS (IgG e IgM)

- ANTICUERPOS ANTI-FOSFOLIPIDICOS (IgG e IgM)
Compuesto de:
 - Fosfatidil-Serina (IgG e IgM)
 - Fosfatidil-Inositol (igG e IgM)
 - Acido Fosfatídico (IgG e IgM)

- ANTICUERPOS ANTI-NUCLEARES

- FAN (IFI)
Se emplea como test inicial para evaluar la presencia de un desorden de tipo autoinmune (ej: lupus, artritis reumatoidea). Un test de FAN con bajo título (alrededor de 1/40) y patrón de marcación moteado, es lo que mas comúnmente se encuentra en pacientes con abortos recurrentes.
En pacientes FAN positivo se debe determinar
 - Anti - ENA
 - Anti - SSA/SSB
 - Factor reumatoideo (FR)
 - Anticuerpos anti - DNA de doble cadena
 - Anticuerpos anti - DNA de simple cadena

- BIBLIOGRAFIA

1. Mary D. Stepherson. *Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples.*
2. Robert H. Glass, Mitchell S. Golbus: *Recurrent Abortion. Chaper 29. Pgs: 445-452.*
3. Coulan CB: *Workshop A: Unification of Immunotherapy protocols. Am. J. Reprod. Innumol. 25:1, 1991.*
4. Speroff L, Glass R, Kase N. *Recurrent early pregnancy losses in: Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5 th de Baltimore, Williams and Wilkins, 1994:841-51.*
- 5- Tulppala M, Palasvo T, Ramsay T, et al. *A prospective sydy of 63 couples with histopry of recurrent spontanous abortion; cobuting factors and autcome of subsequent pregnancies. Hum Reprod. 1993; 8:764-77.*
- 6- Wolf Gc, Horger EO: *Indications for examination of spantaneous abortion especimens: a reassessment. Am. J. Obstet Gynecol. 1995; 173: 1364-8.*