

Las verdaderas causas del aborto recurrente: ¿existe un lugar para la hematología?

Is really there a place for hematology
in recurrent miscarriage?

Lancuba S, Grand B, Branzini C, López M, Wolfenson G

CIMER - Centro de Investigaciones en Medicina Reproductiva

stellalancuba@cimer.com



SIMPOSIO CONJUNTO
SAH-CAHT:
CAMBIANDO
EL PARADIGMA

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 176-187
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: aborto recurrente,
diagnóstico genético preimplantatorio,
trastornos hematológicos.

Keywords: recurrent miscarriage,
preimplantation genetic screening,
hematologic disorders.

Objetivos educacionales:

- 1) Comprender y jerarquizar factores etiológicos relevantes del aborto recurrente basado en nuevas técnicas de biología molecular.
- 2) Clarificar conceptos, educar a la comunidad médica y pacientes respecto a la implicancia real de los trastornos de la coagulación en fallas reproductivas, basado en la evidencia científica disponible.
- 3) Promover la discusión interdisciplinaria y consensos diagnósticos terapéuticos entre sociedades científicas afines.

Resumen

La frecuencia de aborto recurrente (AR), entendiendo la pérdida de dos o más embarazos clínicos, es de 1 a 5% en la población general. La causa más frecuente de interrupción espontánea de la gestación lo constituyen las aneuploidías embrionarias, siendo las mismas superiores a 50% y directamente proporcionales al aumento de edad materna. En pacientes mayores de 40 años, el porcentaje de aneuploidía embrionaria supera el 80%. Se ha demostrado que el 85% de los abortos denominados idiopáticos son de causa genética con alta frecuencia de aneuploidía

embriofetal. Sin embargo, se ha sobredimensionado la verdadera incidencia de los desórdenes de la coagulación como factor causal de AR, existiendo una sobreindicación de prácticas diagnósticas y terapéuticas fútiles no basadas en evidencia científica, ya que la frecuencia de SAF como factor etiológico es igual o menor al 6 %. Por tal motivo, la presente publicación enfatiza la necesidad de información al paciente sobre relevancia de patología genética del producto de la gestación como el primer factor

causal, pudiendo ser evaluado hoy por la tecnología genómica disponible. En toda paciente con AR se sugiere aplicar estudio genómico del material del aborto mediante NGS o CGH y eventual estudio genético preimplantatorio a futuro. A la luz del conocimiento actual, dicha estrategia es costo-efectiva, acorta tiempos y disminuye el riesgo de nuevo aborto. La identificación de causas genéticas en material de aborto, permitiría categorizar el grupo de riesgo que podría beneficiarse con terapia antitrombótica.

Abstract

Recurrent miscarriage (RM) is defined as the loss of two or more clinical pregnancies - occurs between 1 to 5% of pregnancies. It increases with maternal age. There is a strong association between embryonic genetic disorders -known as aneuploidy- and fetal loss, with incidence over 80%. However, the frequency of thrombotic disorders, as an etiologic factor of RM has been overestimated, exposing patients to unnecessary diagnostic and therapeutic procedures disregarding scientific evidence given that antiphospholipid syndrome frequency is less than 6%. That is why this publication emphasizes

the need to inform patients about the relevance of embryo aneuploidy as a leading cause for RM, assessing that risk with available genomic screening technology. Next generation sequencing and comparative genomic hybridization array in fetal tissues and genetic preimplantation screening -PGS- are highly recommended as new diagnostic methods in RM. The former strategy is cost effective, time saving and risk reducing of new fetal loss. Identifying genetic disorders in fetal tissue would allow to categorize risk groups which could benefit from antithrombotic therapy.

Introducción

La reproducción humana es marcadamente ineficiente, la mayoría de los óvulos fecundados no sobreviven en su evolución a recién nacido sano. En la literatura no existe consenso relativo a definiciones de pérdidas tempranas de embarazo definidas como embarazos no viables antes de semana 12 (ó 24 según otros autores). La frecuencia global de aborto clínico es del 10 al 15 % de las gestaciones⁽¹⁾. Se denomina aborto recurrente (AR) toda pérdida recurrente de embarazo menor a la 20ª semana, siendo su prevalencia de 5% para dos y 1% para tres abortos. El riesgo de recurrencia se incrementa con el número progresivo de abortos⁽²⁾. Existen factores concomitantes que actúan como variable independiente de riesgo para pérdidas gestacionales: edad materna y número de abortos previos⁽³⁾. En Argentina no existen publicaciones recientes locales acerca de la prevalencia de aborto recurrente, por lo tanto, nos basaremos en datos internacionales a los efectos de la presente publicación.

Definiciones - terminología

a) Aborto espontáneo: detención de la gestación antes de la semana 20 de embarazo, o pérdida de un feto con un peso inferior a 500 gramos⁽⁴⁾. La nomenclatura existente es heterogénea y es necesario aclarar que no existe consenso internacional absoluto.

b) Aborto recurrente (AR): pérdida de dos o más embarazos clínicos.

Definición de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASMR) y del Comité Internacional para la Monitorización de las Tecnologías Reproductivas: “Dos pérdidas de embarazo no necesariamente consecutivas y confirmadas por ecografía o histopatología⁽⁵⁾.”

Definición de la Sociedad Europea de Reproducción Humana (ESHRE) y del Royal College of Obstetricia y Ginecología: “Tres pérdidas de embarazo consecutivas no necesariamente intrauterinas”⁽⁶⁾.

Definición de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR): “Tres pérdidas de embarazo intrauterinos clínicos: saco gestacional con o sin embrión visibles con ecografía de las 5-6 semanas”⁽⁷⁾.

c) Otras definiciones afines no consideradas como aborto recurrente:

Falla recurrente de implantación luego de fertilización in vitro: “Imposibilidad de lograr un embarazo clínico luego de transferir al menos cuatro embriones de buena calidad en un mínimo de tres ciclos en fresco o criopreservados, en mujeres menores de 40 años”⁽⁸⁾.

Embarazo químico o subclínico: presencia de subunidad beta positiva, ausencia de saco gestacional. Existe controversia respecto a su inclusión en la definición. La Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva no lo considera como aborto recurrente.

Aneuploidía: célula somática o gamética que contiene un número anormal de cromosomas.

Problemática actual

Asistimos en Argentina un sobre-diagnóstico desmesurado del “fenómeno trombofilia” sin respetar las normas internacionales sugeridas por la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH)⁽⁹⁾, promoviendo además la indicación de fármacos antitrombóticos no aconsejados y en dosis mayores a lo que recomienda la literatura científica mundial. Este fenómeno se potencia por el uso indiscriminado de dichos fármacos con los riesgos que ello ocasiona, generando la realización de un mayor número de cesáreas y retrasando tratamientos más efectivos. Hoy es clara la evidencia que fundamenta las causas cromosómicas como primer factor etiológico de aborto recurrente. En la asistencia diaria de pacientes se observa inexistencia de un protocolo sistemático que permita identificar con certeza el factor causal, teniendo en cuenta que más del 50 %⁽¹⁰⁾ de las causas de aborto espontáneo son la resultante de aneuploidía en el tejido proveniente de la pérdida gestacional, a la luz de las nuevas herramientas moleculares disponibles. Consecuentemente, los pacientes son estigmatizados, buscan medicinas alternativas y otras prácticas diagnósticas y terapéuticas no basadas ni en la evidencia científica ni en el consenso de expertos. Esta problemática se profundiza

por el incremento sostenido de la edad materna en el retraso de la maternidad en el mundo, perdiendo un tiempo valioso con impacto negativo en el pronóstico de estas pacientes.

Diagnóstico

La literatura muestra que en más del 50 % de los casos en la evaluación de los pacientes con AR, no se llega a un diagnóstico de certeza. En un estudio sobre 482 mujeres, se muestra la etiología del aborto recurrente de la siguiente manera: 41% aneuploidía del embrión; 10% cromosómicas; 5% uterinas; 6% endócrinas; 3% síndrome antifosfolípido; 4% mixtas; 6% anticuerpos antifosfolípidicos ocasionales y disminuyendo a 25% las verdaderamente inexplicables^(11,12).

Abordaje clásico del factor genético

Anomalías cromosómicas parentales. En un 2 a 5 % de las parejas con aborto recurrente, uno de ellos presenta alguna anomalía cromosómica estructural balanceada. De éstas, las más frecuentes son las traslocaciones recíprocas balanceadas o las traslocaciones robertsonianas⁽¹³⁾. En estos casos se puede producir la duplicación o, por el contrario, la deficiencia de segmentos cromosómicos durante la meiosis, dando lugar a traslocaciones no balanceadas que determinan abortos⁽¹⁴⁾. Otra anomalía menos frecuente que también puede provocar aborto son las inversiones cromosómicas. Por este motivo, se recomienda realizar cariotipo en sangre periférica a ambos componentes de una pareja que presenta aborto recurrente (recomendación nivel C para el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) y para el American Collage of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG)⁽¹⁵⁾).

Frente a la situación descripta, se asesora a la familia en cuanto a las posibilidades de generar una anomalía no balanceada pudiendo ésta detectarse por estudios prenatales o prevenirse a través de diagnóstico genético preimplantatorio.

Estado actual de genómica y reproducción

El diagnóstico cromosómico tradicional del material de aborto, por bandeó G, ha sido en la práctica ineficiente y de bajo valor predictivo futuro⁽¹⁶⁾. Requiere cultivo tisular, presenta alta tasa de falsos negativos por contaminación materna, alcanzando 40% de

ineficiencia diagnóstica. Sin embargo, nuevas tecnologías genómicas, tales como hibridización genómica comparativa (CGH) y secuenciación masiva (NGS), permiten detectar aneuploidías embrionarias (anomalías de número o estructura en el material de aborto propiamente dicho -restos fetales-) si dicho material se obtiene oportunamente intra-útero en condiciones especiales. Así se observa que más del 50 % de los embriones presentan aneuploidías 5-7⁽¹⁷⁾. En un estudio costo / efectividad mediante PCR + CGH Array analizaron los tejidos fetales detectando 33.8% de aneuploidias para cromosomas 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, X e Y, concluyendo que la utilización de esta estrategia es costo efectiva⁽¹⁸⁾. Por otra parte, la literatura muestra^(19,20) que la frecuencia de aneuploidía embrionaria es directamente proporcional al aumento de edad materna.

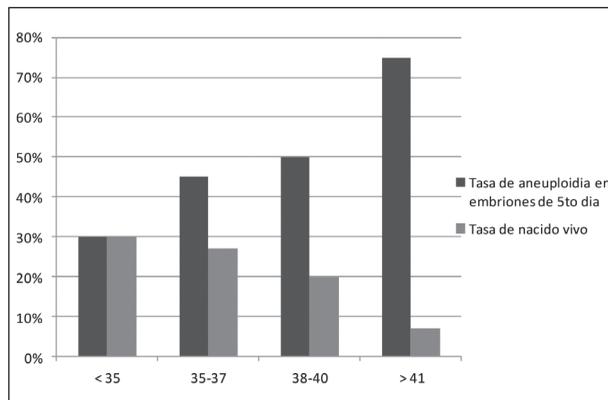


Tabla 1. Munné S y col. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(5):628-34

Chequeo genético preimplantatorio (PGS)

PGS permite el estudio molecular sistemático de los cromosomas del embrión. Investigaciones actuales demuestran que un alto porcentaje de embriones generados in vitro presentan aneuploidias, la cual se incrementa con el aumento de la edad materna⁽²¹⁾.

Indicaciones de PGS

- Edad materna mayor de 36 años
- Falla repetida de implantación embrionaria (RIF)
- Aborto recurrente
- Factor masculino severo
- Prevalencia genética

Metodología

Como su nombre indica, PGS es un método de chequeo. La evaluación genética consiste en analizar la

totalidad de los cromosomas de la célula de un embrión o el material de aborto, luego de realizada la biopsia, evaluando 23 autosomas y los cromosomas sexuales X e Y. Se investigan todos los cromosomas mediante técnica de CGH (hibridación)⁽²²⁾ o NGS⁽²³⁾ (secuenciación masiva). Adicionalmente, durante un procedimiento de FIV, podrían analizarse blastocistos y sólo transferir en el útero embriones en los cuales el estudio genético descrito resulte normal, es decir, de embriones no afectados denominados euploides. Con respecto a los resultados, la evidencia científica demuestra que hasta el presente esta metodología permite seleccionar el embrión euploide, disminuyendo la tasa de aborto espontáneo futuro⁽²⁴⁾. Otros estudios muestran que las tasas de embarazo logrados luego de PGS serían similares a la conducta expectante⁽²⁵⁾. El beneficio adicional de PGS sería el acortamiento de los tiempos diagnósticos y la prevención de futuras hospitalizaciones. Si se analiza la edad materna, se observan altas tasas de aneuploidias luego de estudiar los embriones mediante chequeo genético preimplantatorio en relación al incremento de la misma, demostrando que anomalías cromosómicas (predominantemente trisomías o monosomías) son responsables de la ineficiencia de implantación de embriones humanos. En la **tabla 2** se observa que los embriones obtenidos in vitro a partir de óvulos provenientes de mujeres mayores de 40 años presentan un ochenta por ciento de aneuploidía, situación que explica las fallas reproductivas⁽²⁶⁾.

Edad	Tasa de embarazo	Aneuploidía
Menor 35	30%	50%
Mayor 40	<6%	80%

Schoolcraft WB¹, Katz-Jaffe MG, Munne S. Preimplantation aneuploidy testing for infertile patients of advanced maternal age: a randomized prospective trial. *Fertil Steril.* 2009;92(1):157-62.

Tabla 3. Porcentaje de embriones euploides luego de PGS en relación a edad materna⁽²⁷⁾

Edad	% de embriones euploides
Donantes (mujeres fértiles)	62
< 35	46
35 - 37	40
38 - 40	30
40 - 42	16
> 42	10.7

La **tabla 3** muestra que el porcentaje de embriones euploides logrados *in vitro* disminuye a menos de 16 % luego de los 40 años y es menor a 10.7 % en mujeres mayores de 42 años, mientras que en mujeres menores de 35 años se obtiene un 46 % de embriones euploides.

Manejo del aborto recurrente en la era del diagnóstico genético preimplantatorio

Las aneuploidías no detectadas en un tratamiento de reproducción asistida, incrementan el riesgo de aborto durante el primer trimestre.

La técnica de NGS (*next-generation sequencing*) es capaz de detectar mosaicismo y triploidías, pudiendo ayudar a identificar embriones con alto riesgo de generar abortos. Esta técnica innovadora puede aplicarse también al estudio de material de aborto para su diagnóstico etiológico. La aplicación de técnicas moleculares como NGS, identificando las aneuploidías en el material de aborto, comparado con el estudio de cariotipo convencional, incrementa la detección de anomalías ya que puede realizarse sobre tejidos no viables superando problemas de cultivo fallido o contaminaciones maternas. Es un método de aplicación de gran exactitud y sensibilidad. La información molecular subyacente al cariotipo es fundamental en el asesoramiento del paciente. Shen J. y col.⁽²⁸⁾ publicaron un estudio demostrando el 41,3% de aneuploidía en el estudio del producto de gestación de pacientes con AR mediante NGS, deleciones (5,3%), 3,2 % de triploidías (Molecular Cytogenetics 2016). Otro estudio de CHAN Wei y col.⁽²⁹⁾ mediante FISH detectó 84% de aneuploidía, siendo las anomalías más frecuentes trisomías 22, 21 y 18, así como significativamente mayores en mujeres de edad materna avanzada⁽³⁰⁾. Por lo expuesto, entre otras investigaciones, puede afirmarse que las aneuploidías embrionarias es el hallazgo prevalente en los restos embriofetales de pacientes con aborto recurrente.

Adicionalmente, en gestaciones futuras en esa paciente, la selección y transferencia del embrión euploide permitiría mejorar los resultados reproductivos, disminuyendo el riesgo de un nuevo aborto. En una revisión de la literatura, Ogasawara y col.⁽³¹⁾ se han dedicado al estudio de abortadoras y su aporte es fundamental. En su último trabajo estudiaron los cariotipos de los embriones de las abortadoras y se logró reducir el clásico 50-60% de las causas de

abortos recurrentes que eran presentadas como inexplicables a un 24,5%. En la actualidad, las realmente inexplicables son el 25%.

Nuevas estrategias diagnósticas

En un intento de protocolizar el enfoque diagnóstico global de las pacientes con AR, se sugiere llevar a cabo un primer nivel diagnóstico clínico básico incluyendo: cariotipo por bandejo G de la pareja, evaluación de ejes ovárico, tiroideo, prolactina metabolismo de insulina, estudio espermático, fragmentación del ADN, histeroscopia, histerosalpingografía, descartando patología uterina y las causas más probables antes de catalogar una pérdida como idiopática. Posteriormente, y frente a la presencia de 2 ó más abortos recurrentes, desde la perspectiva de la evaluación genómica del producto de la gestación, sería recomendable la detección de aneuploidías, antes de definir una terapia antitrombótica. Se podrá:

- a) realizar el estudio molecular genómico del material de aborto: cuando se detecta una aneuploidía en dicho material, ésta es la causa de la pérdida, pero en el caso de las trombofilias, si bien existe una mayor susceptibilidad, si no se conoce el cariotipo del aborto, aunque la mujer sea portadora de la trombofilia, puede hacerse una sobreestimación en definir a la trombofilia como causa de la pérdida.
- b) indicar estudio genético preimplantatorio de futuros embarazos en la misma paciente, para identificar el verdadero grupo de riesgo que podría beneficiarse con heparina.

Respecto a los embarazos subclínicos, recientemente Kolte y col.⁽³²⁾ han publicado un trabajo sobre el valor pronóstico de los embarazos no visualizados, sugiriendo que los mismos tienen importancia clínica. Sin embargo no existen consensos sobre su consideración pronóstica, siendo de alta prevalencia luego de los tratamientos de fertilización *in vitro* y pueden ser resultantes de aneuploidías vinculadas a factores no determinados pero probablemente relacionados a tipo de fármacos utilizados en las terapias de estimulación de ovulación o condiciones de cultivo celular del embrión *in vitro* con mucha mayor frecuencia que los trastornos de coagulación. Aún no existe consenso sobre el manejo clínico de estos pacientes.

Otros factores etiológicos de menor prevalencia **Anomalías de la anatomía pelviana**

Anomalías mullerianas. La prevalencia de anomalías uterinas reportadas en la población de abortadoras recurrentes varía entre el 1.8 al 37.6 %, lo cual revela la variabilidad en los criterios y técnicas para diagnosticar este conjunto de anomalías⁽³³⁾. La prevalencia de anomalías uterinas tiende a ser mayor en aquellas pacientes con abortos tardíos. El diagnóstico de malformaciones se realiza mediante histerosalpingografía, histeroscopia o ecografía transvaginal. En toda paciente con aborto recurrente es mandatorio realizar la evaluación de la cavidad uterina mediante histerosalpingografía y/o histeroscopia según el caso, descartando así anomalías congénitas o adquiridas del útero, en especial si son tardíos. Existen estudios controlados, no prospectivos, que muestran beneficio de la cirugía en la corrección de anomalías uterinas en embarazos subsiguientes, disminuyendo la tasa de abortos y parto pretérmino, especialmente para el caso de úteros bicornes o septados⁽³⁴⁾.

Miomas uterinos

Existe evidencia que sugiere que los miomas de tipo submucoso y los intramurales que distorsionan la cavidad endometrial están asociados con una disminución en la tasa de implantación y de embarazo tanto en forma natural como en procedimientos de fertilidad⁽³⁵⁾.

Esta evidencia no es clara respecto a la relación entre miomatosis uterina y aborto recurrente. Aunque existiría un aumento en la tasa de aborto en las pacientes con dicha patología.

Por otra parte, aquellos miomas intramurales que no distorsionan la cavidad endometrial, pero que son mayores de 4 cm, también generarían una disminución en las tasas de embarazo y se asociarían con un aumento en la tasa de aborto. Sin embargo, la miomectomía de éstos últimos no parecería aumentar significativamente las tasas de gestación y nacidos vivos⁽³⁶⁾.

Si bien la literatura sugiere el tratamiento quirúrgico en pacientes con diagnóstico de miomatosis e infertilidad, existen controversias, debido a que la evidencia científica no es determinante. En consecuencia, se recomienda considerar la historia reproductiva de la paciente definiendo la conducta terapéutica en forma individual.

Endometritis crónica

Ha sido vinculada con etiología de aborto recurrente entre 5 a 27%. El mecanismo fisiopatológico descrito es la alteración de la receptividad endometrial por infiltración de células plasmáticas que alteran la expresión génica⁽³⁷⁾.

Incompetencia ístmico-cervical

Su diagnóstico suele basarse sobre la historia de abortos tardíos precedidos de rotura prematura de membranas con dilatación uterina indolora. Esto puede reconfirmarse mediante el pasaje cervical con bujía N° 5. La valoración ecográfica de longitud cervical constituye un predictor de parto pretérmino. Sin embargo, estudios randomizados controlados no pudieron demostrar mejoría significativa en la sobrevivencia perinatal de pacientes a las que se les practicó cerclaje cervical por acortamiento ecográfico del cuello uterino⁽³⁸⁾. La conducta dependerá del criterio obstétrico en base a la evolución del paciente.

Factor espermático

La integridad del núcleo del espermatozoide es fundamental para lograr la fecundación y el desarrollo embrionario adecuado. El análisis de los parámetros seminales convencionales (concentración, movilidad, morfología) es un pobre predictor del potencial espermático y logro de embarazo. La fragmentación de ADN está fuertemente asociada a numerosos indicadores de salud reproductiva como fecundación, calidad embrionaria, implantación, embarazo, aborto espontáneo y malformaciones congénitas.

El estudio de la pareja masculina en pacientes con pérdida recurrente de embarazo muestra niveles de daño de DNA de aproximadamente un 38% comparado con un 22 % de hombres fértiles detectado con la técnica de TUNEL.

Cabe resaltar tres ejes de estudio principal en el varón en casos de infertilidad con abortos a repetición:

- microdeleciones del cromosoma Y
- estrés oxidativo
- fragmentación del ADN

La microdeleción en el brazo largo del cromosoma Y, específicamente en la región de AZFa, AZFb y AZFc, altera diferentes etapas de la espermatogénesis. Aunque se conoce que estas microdeleciones afectan la fertilidad, no se relacionan con abortos a

repetición. La fragmentación del ADN puede originarse por exposiciones testiculares a altas temperaturas, por maduración incompleta durante la espermatogénesis, varicocele, tratamientos oncológicos de radioterapia-quimioterapia y episodios febriles. La fragmentación del ADN se relaciona con subfertilidad y aumento en la tasa de abortos. Al referirnos al estrés oxidativo, los causales son la exposición a radicales libres de oxígeno originados por tratamientos oncológicos, tabaquismo, alcoholismo, drogas. Es indirectamente la causa de la fragmentación del ADN⁽³⁹⁾.

Factores sin evidencia científica

Fase lútea inadecuada. La fase lútea inadecuada fue considerada tradicionalmente como una causa posible de aborto recurrente, definida como la incapacidad del cuerpo lúteo para secretar suficiente progesterona que permitiera generar un endometrio receptivo para la consecuente implantación embrionaria. Sin embargo, la asociación entre defecto de fase lútea y aborto recurrente es especulativa, ya que, por el contrario, en nuestra experiencia aquellos endometrios con criterio histológico de fase lútea inadecuada presentan altas tasas de implantación⁽⁴⁰⁾.

Otros factores no probados bajo evidencia científica y de menor frecuencia incluyen: estilo de vida tóxico, obesidad, fase lútea inadecuada, patología tiroidea⁽⁴¹⁾, hiperprolactinemia, factores psicológicos, infecciosos e inmunológicos.

Aspectos hematológicos de aborto recurrente

El aborto recurrente es uno de los criterios obstétricos para definir el síndrome antifosfolípido (SAF). Los mismos fueron establecidos con fines de diagnóstico y de investigación⁽⁴²⁾. Sólo es SAF quien cumple esos criterios, el resto es aborto asociado a anticuerpos antifosfolípidos. Este concepto es importante, dado que el pronóstico es diferente⁽⁴³⁾. Según algunas guías (SAH) y/o sociedades científicas (ASRM) la abortadora comienza a estudiarse a partir de 2 o más abortos⁽⁴⁴⁾.

En base a los mecanismos fisiopatológicos inicialmente descriptos en el SAF, que sugerían a la trombosis como el factor principal de las complicaciones gestacionales, se publican los primeros estudios que indicaron el uso de heparina no fraccionada (HNF) asociada a aspirina abajas dosis (BDA) en mujeres con abortos recurrentes. Rosove y col.⁽⁴⁵⁾ y luego los

estudios randomizados de Rai y col.⁽⁴⁶⁾ y Kutteh y col⁽⁴⁷⁾ con HNF asociada a BDA o BDA sola, mostraron un beneficio a favor de la HNF asociada a BDA⁽⁴⁸⁾. El metanálisis de Mak y col. concluyó, en base a 5 estudios que incluyeron 334 pacientes, que la tasa de recién nacidos fue de 74.27 y 55.83% en el grupo combinado heparina y BDA sola respectivamente (RR1.301; IC 95% 1.040, 1629)⁽⁴⁹⁾. En el reciente Congreso de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH, 2017), el grupo de Holanda a cargo de la doctora Middeldorp presentó la actualización de la revisión sistemática Cochrane efectuada por Empson y col.⁽⁵⁰⁾ en 2005 sobre el uso de heparina, aspirina o ambos para mejorar la tasa de recién nacidos en mujeres con abortos recurrentes y SAF. Este nuevo metanálisis, que incluyó estudios hasta 2016, concluyó en esta presentación que la heparina más aspirina mejora la tasa de recién nacidos en mujeres con SAF y abortos recurrentes. Estos resultados surgen de estudios con HNF y no con HBPM: todos juntos OR 2.28 (IC 95:1.24-4.18); sólo HNF OR 3.75 (IC 95:2.04-6.09); sólo HBPM 1.16 (IC 95: 0.58-2.29)⁽⁵¹⁾. En todos los casos las dosis de la heparina han sido profilácticas.

En la actualidad sabemos que los mecanismos de las complicaciones obstétricas asociados a SAF son múltiples. Probablemente sean diferentes según se trate de un SAF obstétrico o sólo trombótico⁽⁴⁹⁾. En la práctica clínica lo vemos en base a que no todos responden a heparina y un 20-30% son categorizados como SAF obstétrico refractario.

SOBRE 2 Ó MÁS ABORTOS SIN ANTIFOSFOLÍPIDOS. Los estudios randomizados SPIN, ALIVE y HABENOX no mostraron beneficio sobre el uso de heparina en comparación con aspirina sola o placebo. Un subanálisis del ALIVE mostró leve tendencia a un beneficio en el subgrupo con trombofilia hereditaria, lo que motivó el diseño del ALIVE 2⁽⁴⁴⁾.

SOBRE LA TROMBOFILIA HEREDITARIA Y ABORTO RECURRENTE. Cuando hacemos referencia a trombofilia hereditaria se incluyen aquéllas que forman parte del panel de trombofilia: antitrombina, proteínas S y C, factor V Leiden y la mutación en el gen de protrombina 20210A. No está recomendado su estudio en abortadoras recurrentes y en esto concuerdan todas las guías de recomendaciones⁽⁴⁴⁾ y el metanálisis reciente de Skeith y col.⁽⁵²⁾.

El estudio ALIVE 2, que evalúa HBPM a dosis pro-

filácticas vs vigilancia embarazo en mujeres con 2 ó más abortos y trombofilia hereditaria, está en curso.

SOBRE ABORTOS RECURRENTE SIN TROMBOFILIA. No fue beneficioso el uso de HBPM. Pasquier y col⁽⁵³⁾ y Schleussner y col.⁽⁵⁴⁾

El objetivo es mostrar al médico en qué medida la trombofilia ha pasado a ocupar un espacio donde la medicina reproductiva no encontraba una respuesta hasta estos últimos años en que los avances en la genética molecular cada vez más empiezan a explicar cuál es la causa real, en la mayoría de los casos, de las pérdidas tempranas de embarazo y/o fallos de implantación. Los estudios que deben sugerirse, cuándo y cómo, queda en el campo de la genética y medicina reproductiva. Es importante introducir el concepto de adecuar la trombofilia al cariotipo del aborto.

El enfoque debe ser integrado de ambas especialidades y en conjunto con el hematólogo, a fines de no retrasar otras alternativas terapéuticas o enfoques diferentes desde la medicina reproductiva. Esta recomendación no descarta a la trombofilia como un factor asociado, pero sí nos debe alertar que puede no ser el único. En varias situaciones, todavía más con el incremento de la edad materna a la consulta, el paciente sigue aun pensando que es la trombofilia la causa primera de sus abortos. Debemos tener en cuenta que tanto la trombofilia hereditaria puede estar presente en base a su prevalencia en la población general, como que también pueden detectarse anticuerpos antifosfolípidos positivos débiles u ocasionales, sin ser estos la causa de los abortos.

El desafío en los próximos años será confirmar si los abortos recurrentes tempranos siguen siendo o no uno de los criterios de SAF, tal vez sólo aquéllos con anticuerpos persistentemente positivos o con triple positividad sean los significativos. En cuanto a la TF hereditaria esperamos tener los resultados del ALIFE 2.

Guías SAMEeR 2017

Definen a quien y que estudios solicitar al paciente con AR⁽⁵⁵⁾.

Trombofilia adquirida. Se recomienda evaluar síndrome antifosfolípídico en trombofilias adquiridas y realizar profilaxis de pérdidas embriofetales en paciente embarazada con anticuerpos positivos, administrando AAS a baja dosis preconcepcional y

heparina 40 mg/día subcutánea a dosis profiláctica desde sub unidad beta HCG positiva (nivel de evidencia 1a y 1b).

Trombofilia hereditaria. No está sugerido estudio ni tratamiento de trombofilia hereditaria en estos pacientes. Los estudios randomizados de abortadoras con trombofilia hereditaria están en curso⁽⁵⁶⁾. Un estudio multicéntrico aleatorizado que evaluó el uso de heparina de bajo peso molecular diario en estas pacientes mostró que no había beneficio de su uso, ya que no se obtuvo mejora de pronóstico (nivel de evidencia 1b)⁽⁵⁷⁾.

Se sugiere derivación de pacientes a Hematología en presencia de antecedentes de tromboembolismo venoso para trabajo multidisciplinario (grado de recomendación D).

Se recomienda no estudiar de rutina las trombofilias adquiridas o hereditarias a pacientes que van a realizar tratamientos de reproducción asistida ni tampoco a las que presentan fallas recurrentes de implantación embrionaria (grado de recomendación D).

Comentarios finales

El manejo clínico del aborto recurrente por el ginecólogo no es un tema sencillo. Implica manejo clínico emocional y/o eventualmente quirúrgico, en cuyo marco el paciente interconsulta a diferentes profesionales en búsqueda de variadas respuestas. Se recomienda completar en forma integral el diagnóstico clínico, hormonal, ginecológico y genético, con estudio de los diferentes factores etiológicos, con énfasis en el descarte de patología uterina y cariotipo de la pareja en un corto período previo al estudio de factores hematológicos.

Respecto a las alteraciones de la coagulación y aborto recurrente, la mayoría de las investigaciones sobre trombofilia no están basadas en evidencia científica. El rol de la heparina es aún motivo de controversia. La inmunoterapia no es recomendada y se observa sobreindicación de tratamientos con heparina, en muchos casos sin un claro beneficio para el paciente. Por tal motivo, la comunidad científica nacional que se ocupa del tema trabaja intensamente en procesos de educación médica, elaboración de guías clínicas basadas en evidencia científica interdisciplinarias y en consensos nacionales e internacionales y de asesoramiento académico, legislativo y organismos públicos, tendientes a optimizar los protocolos diag-

nósticos y terapéuticos en la búsqueda del mayor beneficio para los pacientes.

La mejor manera de asesorar a una pareja con aborto recurrente es con la evidencia científica disponible, informando respecto de que aún en los casos en los cuales la evaluación clínica y de laboratorio sea negativa, tienen un 60 - 70 % de chance de lograr un embarazo exitoso sin tratamiento. Se desaconseja responder a la ansiedad con estudios y tratamientos innecesarios e injustificados, y sí acompañar y asesorar desde el punto de vista médico y psicológico. En la mirada bioética de la temática que nos ocupa, Evers describe claramente que las parejas con dificultades procreativas pertenecen a un grupo “altamente vulnerable”. En tal sentido, estos pacientes merecen alto nivel de cuidado por parte del equipo tratante y asesoramiento adecuado basado en evidencia científica y de ningún modo deben ser explotados⁽⁵⁸⁾.

Otro eje a tener en cuenta es el respeto por la autonomía de estos pacientes, en relación a la información de los test genéticos preconceptionales, y el manejo consecuente de la información muy voluminosa y compleja, la cual se instrumenta mediante el consentimiento informado, considerando que la información de este campo de la medicina podría ser tóxica para determinados sujetos, requiere mayor discusión académica y debería orientarse al beneficio del paciente, permitiendo elecciones y decisiones razonables⁽⁵⁹⁾.

En síntesis, dada la baja frecuencia de alteraciones hematológicas como factor causal de AR (menor al 6%), en contraste a una prevalencia diez veces mayor de las aneuploidías embrionarias (60%), se aconseja el abordaje multidisciplinario ginecólogo, hematólogo y la realización de estudios moleculares en el material del aborto para una mayor eficiencia diagnóstica. Adicionalmente, como enfoque terapéutico futuro, el estudio genético preimplantatorio es una herramienta efectiva en la selección del embrión **euploide** en la identificación de grupos de riesgo con diagnóstico previo de aborto recurrente “idiopático” con un asesoramiento adecuado del paciente, que fundamente racionalmente el manejo antitrombótico.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004. p. 384.
2. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. Postgrad Med J. 2015 Mar;91(1073):151-62.
3. Hyde KJ, Schust DJ. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 6;5(3):a023119.
4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J y col., International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology and World Health Organization. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Hum Reprod. 2009;24:2683-2687.
5. ASRM Practice Committee. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2013;99:63.
6. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB y col. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Hum Reprod. 2015;30(3):495-8.
7. Guías SAMeR 2017 - Hacia una Medicina basada en la evidencia científica - Editorial Ascune 2017. Pág. 223.
8. Guías SAMeR 2017 - Hacia una Medicina basada en la evidencia científica - Editorial Ascune 2017. Pág. 159.
9. Grand B, Rossi A. Ética, Ley y Salud: el día después del veto de la Ley de trombofilia. Hematología: 36-43 2017.
10. Campos-Galindo I, Martínez-Conejero JA y col. Tecnología BACs-on-Beads aplicada al diagnóstico prenatal y el estudio citogenético de estos abortivos. Diag Pren. 2012;76-82.
11. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K y col. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. Hum Reprod. 2012; 27(8):2297-303.

12. Grand BE. Complicaciones gestacionales y trombofilia. *Hematología*. 2016;20(1):70-98.
13. Boogard E, Hermens R, Franssen. Recurrent miscarriage: do professionals adhere to their guidelines. *Hum Reprod*. 2013; 28:2898-2904.
14. Sermon K, Viville S. *Textbook of Human Reproductive Genetics* - Cambridge University Press - 2014
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. Guideline N° 17, 2003.
16. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J*. 2015; 91(1073):151-62.
17. Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 42:11-25.
18. Donaghue C, Davies N, Ahn JW y col. Efficient and cost-effective genetic analysis of products of conception and fetal tissues using a QF-PCR/array CGH strategy; five years of data. *Mol Cytogenet*. 2017 5;10:12.
19. Munné S, Chen S, Colls P y col. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. *Reprod Biomed Online*. 2007; 14(5):628-34.
20. Munné S, Cohen J. Advanced maternal age patients benefit from preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Fertil Steril*. 2017; 107(5):1145-1146.
21. Egozcue J, Santaló J, Giménez C y col. Preimplantation genetic screening and human implantation. *J Reprod Immunol*. 2002; 55(1-2):65-72.
22. Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Comprehensive chromosome screening of trophectoderm with vitrification facilitates elective single-embryo transfer for infertile women with advanced maternal age *Fertil Steril*. 2013; 100(3):615-9.
23. Aleksandrova N, Shubina E, Ekimov A y col. Comparison of the results of preimplantation genetic screening obtained by a-CGH and NGS methods from the same embryos. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32(sup2):1-4.
24. Wells D, Kaur K, Grifo J y col. Clinical utilization of a rapid low-pass whole genome sequencing technique for the diagnosis of aneuploidy in human embryos prior to implantation. *J Med Genet*. 2014; 51(8):553-62.
25. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO y col. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2016; 31(8):1668-74.
26. Munné S, Chen S, Colls P y col. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. *Reprod Biomed Online*. 2007; 14(5):628-34.
27. Harton GL, Munné S, Surrey M y col. PGD Practitioners Group Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril*. 2013; 100(6):1695-703.
28. Shen J, Wu W, Gao C y col. Chromosomal copy number analysis on chorionic villus samples from early spontaneous miscarriages by high throughput genetic technology. *Mol Cytogenet*. 2016 26;9:7.
29. Tan SY, Chan WB, Cheng WC y col. Rapid prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. *Singapore Med J*. 2000; 41(10):493-7.
30. Jia CW, Wang L, Lan YL y col. Aneuploidy in Early Miscarriage and its Related Factors. *Chin Med J (Engl)*. 2015 20;128 (20):2772-6.
31. Ogasawara M, Aoki K, Okada S y col. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*. 2000; 73 (2):300-4.
32. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S y col. ESHRE Special Interest Group Early Pregnancy Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2014; 29 (5):931-7.
33. Guías de práctica clínica en Medicina Reproductiva SAMeR 2011
34. Guías de práctica clínica en Medicina Reproductiva SAMeR 2011

35. Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009, 91, 1215-1223.
36. Shokeir T. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril.* 2010, 94, 724-729.
37. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK y col. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015; 104(4):927-31.
38. Guías SAMeR 2017 - Hacia una Medicina basada en la evidencia científica - Editorial Ascune 2017. Pág. 163.
39. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ. y col. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis *Hum Reprod.* 2012, 27 (10), pp. 2908-2917.
40. Lancuba SM, Blanco L, Piazza A, Polak E. Receptividad endometrial en pacientes con falla ovárica prematura. Abstracts del VII Congreso Argentino de Esterilidad y Fertilidad. 1990. N°15.
41. Lopez M, Branzini C, Debaisi I, Lancuba SM. Actualización sobre enfermedades tiroideas en mujeres con abortos recurrentes *Revista Reproducción.* N°2 Año 2015 SAMER.
42. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T y col. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4:295-306.
43. Deepa R, Arachchillage J, Machin S, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2015; 113: 13-19.
44. Grand B. Yo Opino: Complicaciones gestacionales y trombofilia. *Hematología.* 2016; 20:70-98.
45. Rosove M, Tabash B, Wasserstrum N et al. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol.* 1990; 75:630-4.
46. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent abortion associated with phospholipid antibodies. *BMJ.* 1997; 314:253-7.
47. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:1584-1589.
48. Grand B and Voto L. What have we Learned Regarding Pregnancy Morbidity and Antiphospholipid Syndrome? *The Open Autoimmunity Journal.* 2010; 2: 49-57.
49. Mak A, Cheung MW, Cheak AA et als. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49:281-288.
50. Empson M, Lassere M, Craig JC. Prevention of recurrent miscarriages for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane database Sys Rev.* 2005; 2 CD002859.
51. Marijnen MC, Scheres LJ, Middeldorp S. Aspirin, heparin or both to improve live birth in women with antiphospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss. *Res Pract Throm Haemost.* 2017; 1S1:40 ASY22.3.
52. Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 2016; 127(13):1650-1655.
53. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood.* 2015; 125(14):2200.
54. Schleussner E, Kamin G, Seliger G et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *ETHIG II. Ann Intern Med.* 2015; 162:601.
55. Guías SAMeR 2017 - Hacia una Medicina basada en la evidencia científica - Editorial Ascune 2017. Pág. 223.

56. ALIFE 2. Jong P, Quenby S, Bloemenkamp K y col. ALIFE2 study: Low Molecular weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia- study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16:208.
57. Guías SAMeR 2017 - Hacia una Medicina basada en la evidencia científica Editorial Ascune 2017 Pág. 229.
58. Annemiek W. Nap and Johannes L.H. Evers Letters to the Editor. *Human Reproduction*. No.12 pp. 3262-3267, 2007.
59. Josephine J, L.L.B., M.B.H.L., Ruth M y col. Supporting Women's Autonomy in Prenatal Testing. *N. Engl J Med*. 377;6 nejm.org 10, 2017.