



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**PREVALENCIA DE PÉRDIDA REPETIDA DE LA GESTACIÓN Y SU
ETIOLOGIA.**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Presenta

Dra. Estrella Santillana Espinosa

Asesor

Dra. Imelda Hernández Marín

México D. F. Agosto de 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS

DR. JOSE GUILLERMO HERNANDEZ VALENCIA

**Titular de la Unidad de Enseñanza del
Hospital Juárez de México**

DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN

**Encargada del Servicio de Biología de la Reproducción Humana
del Hospital Juárez de Mexico**

**Profesora Titular del Curso Universitario de Posgrado de
Biología de la Reproducción Humana. Universidad Nacional Autónoma de
México.**

Directora de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo incondicional durante mi formación profesional.

A la Dra. Imelda Hernández Marín con agradecimiento sincero, por contribuir con sus consejos y por compartir su experiencia durante mi formación personal y profesional.

RESUMEN

INTRODUCCION: La entidad "Pérdida repetida de la gestación"(PRG), se define como la pérdida de dos o más gestaciones consecutivas o no; constituye una forma de infertilidad secundaria. Se presenta en el 1 % de la población de mujeres en edad reproductiva. La causa específica se puede dilucidar en 50% de los casos. Un factor de riesgo es una condición o característica de un individuo, puede asociarse a un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad futura. Se han identificado como factores etiológicos los siguientes: Genético responsable de Pérdida repetida de la gestación en un 3-5%, Anatómico en 15-16%, Endocrinológico en 8-12%, Inmunológico en 15 a 20%, Trombofílico 8-12%.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de la pérdida repetida de la gestación asociada con las patologías que alteran con mayor frecuencia, cada uno de los factores presentes en esta entidad.

MATERIAL Y METODOS: Estudio observacional, descriptivo, transversal, bidireccional realizándose revisión de expedientes 3 años y 9 meses en retrospectivo y un periodo prospectivo de 3 meses, obteniéndose 46 expedientes con diagnóstico de PRG, que contaron con al menos con una causa etiológica documentada y se excluyeron aquellos con expediente incompleto o sin causa etiológica documentada.

RESULTADOS: Se revisaron 423 expedientes se obtuvieron 47 expedientes (11.1%), con diagnóstico de PRG, cuya edad promedio fue de 27.8 años. El factor alterado con mayor frecuencia fue el endócrino 31 (65.5%), el factor inmunológico ocupó el segundo lugar, 28 (59.5%) seguido del factor anatómico en 15 pacientes (31.9%), alteración del factor genético y el ambiental en 4 pacientes (8.5%) cada uno y Trombofílico en 1 (0.02%). La mayoría de pacientes presentó al menos una causa etiológica 23 (48.9%) para PRG, 16 (34.7%) dos causas y 8 (17%) tres o más causas.

DISCUSION: La entidad pérdida repetida de la gestación, se presentó en un 11.1%, superior a lo citado en la literatura (1 %). La mayoría de nuestras pacientes presentó al menos una causa 48.9% similar a lo citado en la literatura, donde se puede dilucidar la causa en 50% de los casos. Epidemiológicamente un factor de riesgo es una condición o característica de un individuo o una población, que puede asociarse a un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad futura. El factor endócrino constituye el 8 al 12% del origen de los casos de pérdida repetida de la gestación, en el presente estudio este se encontró que el factor más frecuentemente alterado fue el factor endócrino en 31.9%, Se considera que más del 50% de las pérdidas recurrentes de la gestación son inexplicadas y de ellas, más del 65% tiene su origen en el factor inmunológico y en el 20% de los casos se corrobora alguna patología; dentro de estas el Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos y los trastornos autoinmunitarios son los más estudiados, nosotros encontramos el factor inmunológico alterado en 59.5% de los casos y como segunda causa, lo que cual no concuerda con la literatura; que cita a el factor inmunológico como el más frecuente. El factor anatómico y las anomalías congénitas que le acompañan (vagina, cérvix y útero), surgen de errores en la embriogénesis, con una prevalencia de 15-16%. La alteración de este factor se presentó en 31.9%. Las anomalías cromosómicas frecuentes como

parte de el factor genético se encuentran en 3-5% en abortos del primer trimestre, en nuestro estudio lo encontramos alterado en 8.5% mayor a lo citado en la literatura.

CONCLUSIONES: La Pérdida Repetida de la gestación se presentó en 11.1%; mayor a lo reportado en la literatura. El factor alterado con mayor frecuencia 56.2%, fué el factor endócrino. La mayoría de las pacientes presentó una sola causa 48% como origen de pérdida. La identificación de los factores alterados y su corrección mediante el tratamiento específico, permitirá a la pareja la oportunidad de incrementar sus posibilidades de embarazo.

PALABRAS CLAVE: Gestación, Pérdida, Factor.

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	4
I.- TITULO	8
II.- DATOS DEL TESISTA	8
III.-DATOS DEL ASESOR	8
IV.-DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES	8
V.- ANTECEDENTES	9
V.1.- INTRODUCCIÓN	9
V.2 .-PERDIDA REPETIDA DELA GESTACION	9
V.2.1 FACTOR GENÉTICO	10
V.2.2 FACTOR ANATÓMICO	10
V.2.3 FACTOR INMUNOLÓGICO	13
V.2.4 ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD	20
V.2.5 FACTOR ENDÓCRINO	21
V.2.6 FACTORES ASOCIADOS	24
VI.- JUSTIFICACION	25
VI.1.- PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	25
VI.2 PREGUNTA DE INVESTIGACION	25
VII.- OBJETIVO GENERAL	25
VIII.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
IX.- PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS	25
X.- HIPOTESIS NULA	25
XI.- TAMAÑO DE LA MUESTRA	26
XII.- DISEÑO DEL ESTUDIO	26
XII.1. TIPO DE ESTUDIO	26
XII.2. UNIVERSO DE TRABAJO	26
XII.3 LÍMITE DE ESPACIO	26
XII.4 LÍMITE DE TIEMPO	27

XIII.- MATERIAL Y MÉTODOS	27
XIII.1 MATERIAL	27
XIII.2 MÉTODOS	27
XIII.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
XIII.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	27
XIII.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	27
XIII.6 METODOLOGÍA (DIAGRAMA DE FLUJO)	28
XIII.7 PRUEBAS ESTADÍSTICAS	29
XIV. IMPLICACIONES ÉTICAS	29
XV. RESULTADOS	30
XVI. DISCUSION	33
XVII.CONCLUSIONES	35
XVIII. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	36
ANEXO I	38
BIBLIOGRAFÍA	39

I.- TITULO

PREVALENCIA DE PÉRDIDA REPETIDA DE LA GESTACIÓN Y SU ETIOLOGIA.

II.- DATOS DEL TESISISTA:

DRA. SANTILLANA ESPINOSA ESTRELLA

III.-DATOS DEL ASESOR:

E. EN BRH HERNANDEZ MARIN IMELDA

JEFE DEL SERVICIO DE

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

IV.- DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES:

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

V.-ANTECEDENTES

V.1 INTRODUCCION.

La entidad "Perdida gestacional repetida" (PRG), constituye una forma de infertilidad secundaria y es un problema frecuente en la práctica clínica. Se considera que se presenta en el 1 % de la población de mujeres en edad reproductiva. La causa específica se puede dilucidar en el 50% de los casos. Este hecho la convierte en un reto para el Clínico. (1,2)

La pérdida temprana del embarazo es la complicación mas común de la gestación humana y se presenta en el 75% de toda mujer que busca un embarazo. (1,2) La mayoría de pérdidas de la gestación, 1 de cada 4 no es clínicamente reconocible. Aproximadamente el 15 a 20 % de las pacientes presenta la pérdida de un embarazo clínicamente reconocido. El 2% de las mujeres experimentan dos pérdidas consecutivas y solo del 0.4 al 1% tienen tres pérdidas consecutivas.

El riesgo de otro aborto posterior a sufrir dos abortos consecutivos es del 24-29%, este riesgo es ligeramente menor que cuando una paciente ha tenido tres o mas abortos consecutivos (31- 33%). Es por eso que el estudio y tratamiento de la Perdida gestacional recurrente puede iniciarse después de dos abortos consecutivos. No existe una clasificación específica para pacientes que presentan abortos múltiples entremezclados con embarazos a término o para aquellas pérdidas tempranas solo diagnosticadas bioquímicamente.

El 80 a 90% de las mujeres que presentaron un aborto espontaneo logrará un feto vivo en el embarazo siguiente; este porcentaje disminuye en mujeres primigestas mayores de 35 años. (2, 3)

V.2 PERDIDA REPETIDA DE LA GESTACION

Se define como aborto, a la terminación del embarazo antes de la semana 20 de la gestación o la expulsión fetal con un peso menor de 500gr. Siendo cronológicamente subdividido en:

- a) Aborto temprano antes de las 12 semanas.
- b) Aborto tardío posterior a las 12 semanas.

La definición clásica de pérdida gestacional repetida implicaba tres o mas pérdidas consecutivas de embarazos clínicamente reconocidos antes de la semana 20 de la gestación sin que los embarazos ectópicos y molares estuvieran incluidos. Sin embargo la frecuencia de tres pérdidas consecutivas, señalada con anterioridad es ligeramente mayor que la esperada al azar ya que si la frecuencia de abortos es de 15% entonces la posibilidad de tres abortos consecutivos es $(0.15) (0.15) (0.15) = 0.003$ que equivale a 0.3%. La frecuencia observada de dos abortos consecutivos es la que se esperaría al azar $(0.15) (0.15) = 0.0225$ ó (2.25%). Esta relación matemática explica que el riesgo de otra pérdida posterior a dos abortos consecutivos sea de 24-29%; siendo este solo un poco menor que cuando una paciente ha tenido tres o mas abortos consecutivos siendo de 31-33%. (2) De esta manera se puede iniciar protocolo de estudio en pacientes con dos abortos consecutivos.

Desde el punto de vista epidemiológico un **factor de riesgo** es una condición o característica de un individuo o una población que está presente en forma temprana en la vida y puede asociarse a un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad

futura. Para ser considerado como agente causal, el marcador en cuestión debe preceder a la enfermedad y tener plausibilidad biológica.

El abordaje de las pacientes con Pérdida recurrente de la gestación debe incluir la valoración de todos los **factores** que influyen para una gestación exitosa; incluyendo la investigación genética, endocrina, anatómica, inmunológica, microbiológica, trombofílica y causas iatrogénicas como se demuestra en la Tabla 1. (1,2)

FACTOR	EVALUACION DIAGNOSTICA	RESULTADOS ANORMALES
GENETICO	Análisis citogenético	3-5%
ANATOMICO	Histeroscopia ,histerosalpingografía y/o ultrasonido	15-16%
ENDOCRINOLÓGICO	Biopsia endometrial,progesterona de fase lutea media, hormona estimulante de tiroides, prolactina glucosa e insulina.	8-12%
INMUNOLÓGICO	Anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina	15-20%
MICROBIOLÓGICO	Biopsia endometrial cultivos cervicovaginales.	5-10%
TROMBOFILIAS	Factor V de Leiden, antitrombina, proteína C y S.	8-12%
AMBIENTAL O IATROGENICO	Antecedente de tabaquismo, alcoholismo, consumo de cafeína, exposición a químicos y toxinas.	15%

Tabla 1. Evaluación estándar de la pérdida repetida de la gestación. Editor in Chief, Bruce R. Carr, M.D.; Guest Editor, William H. Kutteh, M.D., Ph.D., H.C.L.D. Recurrent Pregnancy Loss; Seminars in Reproductive Medicine, Volume 24, Number 1, 2006.

V .2.1 FACTOR GENÉTICO

Entre más temprano sea el aborto, más probable es que se encuentren anomalías cromosómicas en el embrión o feto. Aproximadamente el 50 al 60% de los abortos del primer trimestre tienen alteraciones cromosómicas, mientras que en el segundo trimestre es de 5 a 10%. De las anomalías, las trisomías en particular de los cromosomas 13, 16, 18, 21 y 22 son las que constituyen el grupo más grande. (2, 18)

En 1975, Boue. Informó que el 60% de abortos involuntarios se debían a anomalías citogenéticas numéricas, aneuploidías o poliploidías específicamente, sobre la base de análisis citogenético de 1500 abortos involuntarios. Aplin y Farquharson propusieron que el aborto involuntario se produce en base a la selección natural fallida, de tal modo que un cigoto con alteraciones numéricas generalmente no compatibles con la vida que llega a implantarse por error, da como resultado una gestación sin posibilidades evolutivas. (4)

Edmonton y Wilcox estimaron que 30 a 50% de todos los embarazos se pierden antes de 6 semanas de gestación, de ellos el 70% se debe a errores numéricos citogenéticos; encontrados en alrededor de el 15% de embarazos de 6 a 10 semanas. Después de 10 semanas de gestación, la pérdida del embarazo es poco frecuente en 2 a 3%, de los cuales sólo el 5 a 6% se debe a errores citogenéticos numéricos, en la mayoría de los casos las trisomías 22, 21, 18,13, 16. (1, 3,4)

V.2.2 FACTOR ANATOMICO

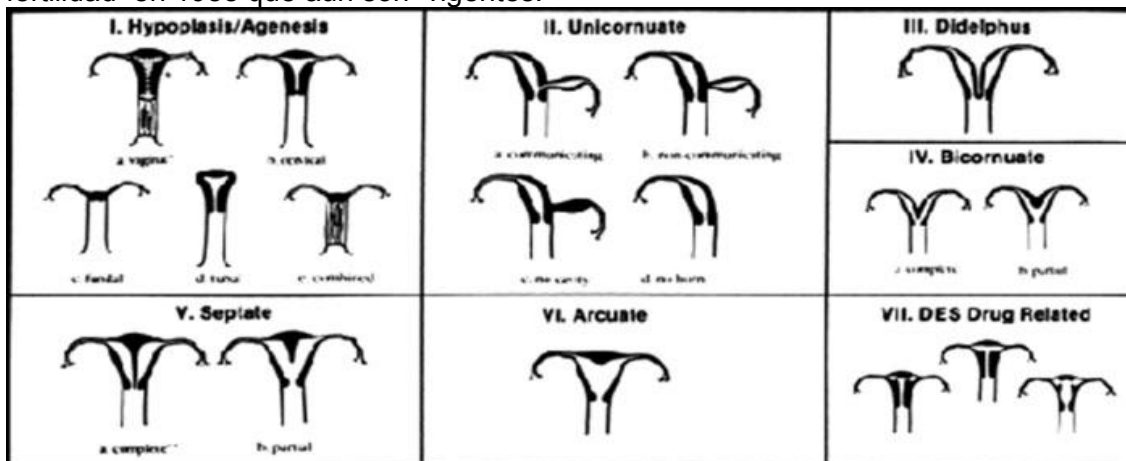
Las anomalías congénitas de vagina, cérvix y útero, surgen de errores en la embriogénesis y son caracterizados por diversas características anatómicas

presentaciones clínicas y resultados reproductivos; algunos de estos defectos müllerianos con riesgos obstétricos mínimos y otros representan una gran morbilidad. (14) Los defectos anatómicos, son una causa, bien identificada de pérdida repetida de la gestación son de origen congénito o malformaciones müllerianas, contribuyen como causa de restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino y pueden clasificarse como adquiridas a las adherencias, incompetencia ístmico cervical, pólipos y leiomiomas uterinos. Las malformaciones müllerianas son causa de pérdida repetida de la gestación con una prevalencia 10-16%, mientras que en la población femenina saludable se halla en un 1:200-600 y en la población general de un 1 a 3%. (9,14, 18)

De las anomalías congénitas la que más frecuentemente causa infertilidad de algún tipo es, el útero tabicado o septo reportándose una tasa de aborto desde un 26 hasta un 94% sin corrección y una tasa de supervivencia de 10 al 15%. R Salin y Cols. reportan la presencia de malformaciones müllerianas relacionadas con perdida gestacional repetida en un 23.8% en el que el útero tabicado representa 77%, y útero arcuato en 17%. Algunos autores reportan hasta un 65% de perdidas tempranas en pacientes con útero tabicado lo que apoya la teoría acerca de la implantación septal como causa de aborto, en la que se describe un aumento proporcional de las perdidas respecto al tamaño del tabique e inversa respecto a la capacidad funcional además de una deficiente vascularización e inervación del tabique. (30, 31)

Ashton y cols. encontraron anomalías hasta en un 1.9% usando Histerosalpingografía. Byrne y Cols. usando ultrasonido (USG) de segunda dimensión encontraron una prevalencia de 0.4%. Simmons y Col. reportaron un 3.2% con histeroscopia e Histerosalpingografía como métodos diagnósticos aunque la primera no es la que se utiliza de primera intención es la de mayor valor para diagnóstico y tratamiento considerándose el estándar de oro actualmente. (3)

Clasificación de las anomalías müllerianas según la sociedad americana de la fertilidad en 1988 que aún son vigentes.



Anne S. Devi Wold, M.D. Norma Pham, M.D., and Aydin Arici, M.D. Anatomic Factors in Recurrent Pregnancy Loss. Seminars in Reproductive Medicine, Volume 24, Number 1, 2006 pp 25-32

Son tres las categorías de defectos anatómicos que pueden causar PRG: Malformaciones müllerianas, anomalías que reducen la capacidad y circulación uterina y anomalías de la función cervical como se describen a continuación:

MALFORMACIONES MÜLLERIANAS: Originadas de un proceso anormal de la fusión de los conductos de müller. Salin y Cols. reportaron la presencia de malformaciones müllerianas relacionadas con PRG en 23.8%. Con pérdidas del segundo trimestre en 85% y 10 a 15% en el primer trimestre, entre las más comunes tenemos al tabique uterino, provocado por una resorción incompleta del tabique central que separa los dos semiúteros; que se han fusionado con normalidad. Representa 77% de las

malformaciones müllerianas asociadas a PRG. Es la más frecuente, algunos autores reportan hasta 65% de pérdidas tempranas en pacientes con útero tabicado lo que apoya la teoría acerca de la implantación septal, en la que hay una deficiente vascularización e inervación del tabique uterino, con un aumento directamente proporcional a las pérdidas respecto al tamaño del tabique e inversamente proporcional respecto a la capacidad funcional. El tratamiento quirúrgico en el caso de tabique uterino, la lisis es recomendada, se realiza una septumplastía histeroscópica que es una intervención ambulatoria relativamente y sencilla con escasa morbilidad y que mejora el desenlace de los embarazos (80% de embarazos a término). La septumplastía histeroscópica mejora el desenlace de los embarazos, con 80 % de embarazos a término posterior al tratamiento. El diagnóstico adecuado y la corrección quirúrgica da como resultado un excelente pronóstico para los embarazos siguientes según Raga quien reporta un 52% de embarazos a término.

ANOMALÍAS QUE REDUCEN LA CAPACIDAD Y LA CIRCULACIÓN UTERINA: Los leiomiomas son tumores benignos conformados por músculo liso del miometrio con cantidades variables de tejido conectivo fibroso. Causan frecuentemente PRG hasta en un 7% de las causas anatómicas, más que esterilidad. Influyen negativamente sobre el desarrollo del embarazo los leiomiomas submucosos, y los mucosos e intramurales mayores a 4 cm. Los mecanismos concernientes a pérdida repetida de la gestación guardan relación con una vascularización defectuosa del endometrio que esta sobre el leiomioma, interfiriendo con el suministro sanguíneo de las estructuras uterinas que rodean en el sitio de implantación. La miomectomía, se indica en caso de miomas submucosos múltiples y grandes >4cm, que deformen la cavidad uterina u obstruyan los ostiums. Se realiza miomectomía histeroscópica subtotal, si estos no distorsionan la arquitectura uterina o son menores de 4cm.

Los pólipos endometriales se manifiestan como prolongaciones intrauterinas que surgen como tumores blandos, solitarios o múltiples, y generalmente corresponden a hiperplasia del tejido endometrial. La presencia de pólipos de gran tamaño en la cavidad uterina, pueden interferir con la implantación. Actúan provocando un medioambiente hostil con efecto de cuerpo extraño, inflamación para la implantación. La resección trans histeroscópica está indicada en este caso con altas probabilidades de éxito cuando se persiguen fines de fertilidad hasta en un 70-80%.

Alrededor de dos terceras partes de las sinequias uterinas, son más frecuentes después de legrados en abortos sépticos o en caso de huevo muerto retenido, también se presentan después de partos o cesáreas particularmente en aquellos complicados con sepsis, revisión manual de cavidad, endometritis, o radiación intracavitaria, procedimientos que se realizan en 75%, de los casos de pacientes con pérdida repetida de la gestación. Estas producen una disminución del volumen uterino funcional, inflamación y fibrosis del endometrio que predispone a defectos de implantación y placentación. La lisis histeroscópica constituye el método terapéutico de elección.

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN CERVICAL: La incompetencia istmicocervical es la incapacidad del cuello uterino para retener un embarazo intrauterino hasta la viabilidad del feto. Su incidencia es 0.05- 1%, y es responsable del 16% de todas las pérdidas recurrentes del segundo trimestre, es por eso importante realizar el diagnóstico en la etapa pregestacional.

Es originado por alteraciones en el colágeno, que forma parte de la composición en 75-85% de la estructura del cervix, o una longitud anatómica congénitamente corta del mismo. Se corrobora mediante exploración física realizando la prueba de Palmer que se considera positiva con la inserción sin oposición de un dilatador de Hegar del número 8, a nivel de orificio cervical externo e interno, dilatación cervical de 2cm; o mediante histerosalpingografía visualizando una forma de embudo en la parte baja

del útero con una apertura mayor de 6 mm o más; siendo más importante para valor diagnóstico, la medición de la longitud cervical mediante ultrasonido endovaginal; cuando ésta es igual o menor a 20mm. La disminución de la longitud cervical es más frecuente en pacientes con anomalías müllerianas. Deberán tomarse en cuenta también traumatismos físicos directos fisiológicos o iatrogénicos como: laceración cervical después del parto, prolongación del segundo periodo del trabajo de parto, procedimientos quirúrgicos (dilatación o cono). El tratamiento con cerclaje cervical se realiza entre la semana 12 a 14 semanas de gestación, idealmente, aunque algunos autores han descrito cerclajes urgentes a la semana 24. Se utilizan diferentes técnicas: Shirodkar, Mc Donald, Espinoza Flores. La elección de la misma depende de la condición de la paciente habilidad del cirujano para dominio de la técnica.

V.2.3 FACTOR INMUNOLÓGICO

Los factores inmunológicos intervienen en PRG en 15 a 20% de los casos (1). Esta se ha propuesto como una probable respuesta inadecuada materna hacia el embrión. Dentro de las patologías que afectan el factor inmunológico; el Síndrome Antifosfolípidos y los trastornos aloinmunitarios son los más estudiados. Existen tres mecanismos o respuestas inmunitarias asociados al aborto recurrente: Isoinmunización: Formación de anticuerpos contra tejidos fetales. (Grupo ABO o Rh). Autoinmunidad: Formación de autoanticuerpos. Haloinmunidad: Formación de anticuerpos contra antígenos paternos. (1,2)

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos los cuales son: El anticoagulante lúpico (ACL), y los anticuerpos Anticardiolipina (aCL) se acompañan de una incidencia elevada de pérdidas preembrionarias, embrionarias y fetales de hasta 1-7%. (3) Los Anticuerpos antifosfolípidos son autoanticuerpos de tipo IgM e IgG y posiblemente IgA dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa, moléculas que constituyen la capa interna de la membrana celular. Se caracterizan por interferir con la activación del complejo activador de protrombina (protrombina, factores Xa, V, calcio y fosfolípidos de plaquetas), induciendo hacia la trombosis venosa o arterial, y trombocitopenia.(5)

El anticoagulante lúpico (ACL), es un anticuerpo dirigido contra proteínas plasmáticas (beta 2-glicoproteína I, protrombina, o anexina V) que se unen a fosfolípidos aniónicos o de fase hexagonal. (6)

Los Anticuerpos Anticardiolipina (aCL) reaccionan con proteínas beta-2-glicoproteína I (anti-β2GPI), protrombina o anexina V unidas a fosfolípidos aniónicos como la cardiolipina y la fosfatidilserina. Los niveles elevados de anticardiolipinas IgG (especialmente la IgG2) se asocian a un riesgo mayor de trombosis, que cuando se elevan los otros tipos de IgG. (5, 7,8)

Se llamará Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos primario, cuando estos anticuerpos se presentan sin que exista ninguna otra enfermedad autoinmune y Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos secundario, cuando se presentan asociados a lupus eritematoso sistémico, Síndrome Sjogren o infecciones.

Sin embargo según el comité de expertos de Sidney recomienda a las pacientes que padecen SAAF en alguna de las siguientes categorías:

- I.- Más de un criterio de laboratorio presente (cualquier combinación)
- IIa.- Sólo ACL positivo
- IIb.- Sólo aCL positivo
- IIIc.- Sólo anti-β2GPI positivo

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos ha sido la única condición clínica que ha demostrado ser un agente causal de pérdida repetida de la gestación. La implantación normal y el desarrollo fetal requieren de la invasión trofoblástica en el

útero y vasos sanguíneos. (7,9) Los anticuerpos antifosfolípidos interfieren con este proceso de varias formas:

1.-Disminuyendo la síntesis de anexina V o bloqueo de su función por los complejos autoinmunitarios anticuerpo-antifosfolípido, en el trofoblasto quien normalmente se une a los fosfolípidos aniónicos exteriorizados para convertirlos en no trombogénicos, en condiciones normales; sin anticuerpos antifosfolípidos, la anexina V forma racimos que se unen con gran afinidad a la superficie de los aniones fosfolipídicos para impedir el contacto de los complejos procoagulantes. Cuando los anticuerpos antifosfolípidos se unen a dichos aniones, en forma directa o por interacción con la B2GPI, interfieren con la capacidad de la anexina V para agruparse en la superficie de los mismos, reducir su afinidad de unión y permitir que más aniones estén disponibles para servir de superficie a los complejos inmunitarios lo cual acelera la coagulación y favorece los episodios trombóticos. (1, 3, 7,10)

2.- Disminuyendo la actividad anticoagulante endotelial, e interfiriendo con la actividad de la trombomodulina, proteína C y S por Inhibición de su activación o déficit en su síntesis. y/o la antitrombina III.

3.- Reacción cruzada con los fosfolípidos plaquetarios incrementando la adhesión plaquetaria.

4.- Incremento de la producción de procoagulante procedente de monocitos.

5.- Inhibición de la secreción de Hormona gonadotrofina coriónica Humana.

6.- Alteración de la fibrinólisis.

7.- Disminución de la síntesis de prostaciclina por el endotelio vascular (acción vasodilatadora y anticoagulante), con subsiguiente aumento del tromboxano A2 aumentando por lo tanto la acción procoagulante y vasoconstrictora.

8.- Incremento en la síntesis endotelial de factor de Von Willebrand.

9.- Fijación del complemento que provoca daño placentario.

10.- Incremento en la apoptosis placentaria y disminución de la proliferación que repercute en una menor invasión del trofoblasto.

11.- Unión de anticuerpos al trofoblasto mediada por la beta 2-glicoproteína I. (11) De modo que a nivel placentario se encontrarán características como son: cambios hipóxicos e isquémicos, inflamación crónica de las vellosidades, fibrosis, trombos deciduales y sincitiales, vellosidades hipoplásicas, aterosclerosis aguda; defectos en la unión sincitio vascular así como con cantidades excesivas de fibrina, grandes acumulaciones de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas alrededor de las vellosidades desnudas la coexistencia de depósitos de laminina y colágeno en la íntima de los vasos. (5, 11,12)

La incidencia de la enfermedad es mayor en mujeres que en varones 5 a 2, la prevalencia de la enfermedad depende de la población de estudio:

- De 2 a 12 % en la población en general, 40 a 50% en pacientes con Lupus.
- 10 a 20% en pacientes con antecedente de trombosis
- 5 a 17% en mujeres con pérdida gestacional recurrente
- 25 % en mujeres con preeclampsia. (2, 7,13)

El anticoagulante lúpico se ha detectado en 2.7 de cada 1,000 mujeres embarazadas, mientras que el anticardiolipina (isotipo IgG) en 22 de cada 1,000; sin embargo, sólo

los títulos moderados y altos de anticuerpos se han relacionado con las pérdidas fetales en 99.8% de los casos.(7 ,14,28)

El síndrome antifosfolípido repercute negativamente con las técnicas de reproducción asistida como fecundación *in vitro* y transferencia de embriones.

La incidencia de anticuerpos anticardiolipina es 24% en pacientes que se someten a estas técnicas, en ellas la reacción inmunológica produce afección en la implantación, desarrollo placentario posterior y por lo tanto genera desarrollo embrionario anormal. (14)

Efecto del Síndrome Antifosfolípidos sobre el embarazo:

-Riesgo materno de trombosis:

EL SAFF puede causar trombosis arterial o venosa. Más del 50% de los episodios tromboticos ocurren en el embarazo. La trombosis venosa puede ocurrir en sitios inusuales como: la vena cava inferior, vena axilar, ocular, renal y hepática.

La trombosis arterial puede afectar la arteria retiniana, coronaria, mesentérica o periférica.

Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales (2:1); el síndrome antifosfolípido es concomitante con las trombosis arteriales en 93% de los casos y con las trombosis venosas en 76%.(7)

-Riesgo Materno de Preeclampsia:

Se ha documentado un riesgo elevado de preeclampsia, el cual contribuye a un alto rango de partos pretérmino. Se ha reportado el desarrollo de preeclampsia severa temprana en asociación con elevación de Anticuerpos anticardiolipina.

El porcentaje de Restricción de crecimiento intrauterino es del 30% en mujeres con Síndrome antifosfolípidos.(15, 16,28)

Pruebas bioquímicas para la identificación de anticuerpos Antifosfolípidos:

El anticuerpo relacionado con las pérdidas fetales recurrentes es el isotipo IgG, ya que es capaz de transportarse a través de la placenta. Es una prueba muy sensible, pues otras enfermedades autoinmunitarias, infecciosas (sífilis, hepatitis C, VIH, tuberculosis, parvovirus y citomegalovirus) o estados inflamatorios también la alteran.

Las pruebas utilizadas para la identificación de estos son:

<i>Análisis</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>
ELISA estándar.	100%	55%
AphL Elisa Kit	100%	100%
Quanta Lite B2GPI	90%	90%
Quanta Lite ACA IgG	100%	37%
EL-ACA	100%	55%
aCL/aPS FACS Kit	90%	82%

Las pruebas laboratoriales usadas para el diagnóstico del Síndrome Antifosfolípidos han sido estandarizadas, aproximadamente el 70% de pacientes con SAFF tienen ambos anticuerpos. (4, 5,7)

Anticoagulante Lúpico:

Se basa en el análisis del panel de coagulación, el cual incluye:

-Tiempo parcial de tromboplastina,

-Tiempo de coagulación de kaolín y el tiempo de veneno de víbora Russell o equivalente.

En estas pruebas las enzimas y cofactores de coagulación interactúan con los fosfolípidos formando un patrón que interfiere con los factores de coagulación. Cuando el plasma de estos pacientes es mezclado con plasma normal, persiste el tiempo de

coagulación prolongado, lo cual verifica la presencia de Anticoagulante Lúpico. El Anticoagulante Lúpico es reportado como positivo o negativo. (1,7)

Anticuerpos Anticardiolipina (aCL):

Los anticuerpos anticardiolipina son detectados y cuantificados por radio inmuno ensayo (ELISA), estandarizado el método y resultados, los cuales son expresados en unidades GPL (inmunoglobulina G directa de fosfolípido) y unidades MPL (inmunoglobulina M) estas unidades GPL o MPL, donde G y M representan el tipo de inmunoglobulina, y PL el término fosfolípido por su traducción en inglés. (7)

La presencia de autoanticuerpos esta aceptada si la IgG es mayor de 5 unidades GPL o si la IgM es mayor de 3 MPL. El consenso internacional considera el diagnostico de SAFF con AL positivo y aCL mayores de 40 unidades o mayor al percentil 99° en IgG y /o IGM, en dos ocasiones separadas por lo menos de 12 semanas. (2, 5, 7)

Anticuerpos contra la Beta 2- glicoproteína I (anti-β2GPI), IgG o IgM con títulos mayores al percentil 99. Otros anticuerpos antifosfolípidos que se han detectado incluyen anticuerpos ligados a fosfolípidos y otras cardiolipinas como ser: fosfatidil glicerina, fosfatidil letanolamina, fosfatidil inositol, fosfatidil glicerol, fosfatidilcolina y ácido fosfatídico. Estas pruebas se están investigando pero su utilidad es incierta. (4, 5,7)

En el 8° Simposio Internacional de Anticuerpos Antifosfolipídicos llevado a cabo en Sapporo, Japón, en 1998, y revisado en el International Consensus Statement on an Update of the Classification criteria for definite Antiphospholipid Síndrome realizado en el año 2006, se describieron los siguientes criterios, los que se utilizan actualmente para identificación de este síndrome:

Criterios Clínicos debe estar presente al menos uno:

1- Trombosis Vascular:

Uno o más (ó antecedente) episodios clínicos de trombosis arterial o venosa, o de pequeños vasos dentro de tejido u órgano, con excepción de trombosis venosa superficial.

2- Morbilidad en el embarazo:

a) Una ó más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal, más allá de las 10 semanas gestacionales ó

b) Uno ó más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas gestacionales por eclampsia, preeclampsia o baja reserva placentaria.

c) Tres ó más pérdidas embrionarias espontáneas consecutivos de causa no explicable por causas cromosómicas maternas, paternas o causas hormonales, antes de las 10 semanas de gestación.

Criterios Bioquímicos:

1.-Anticuerpos anticardiolipinas:

Anticuerpos IgG o IgM medidos por inmunoensayo de ELISA, para anticuerpos dependientes de beta-2-glicoproteina en títulos medios o altos, en dos o más ocasiones con 12 semanas de diferencia (mayor a 40 unidades GPL, MPL o mayor al percentil 99, en cualquier laboratorio).

2- Anticoagulante Lúpico:

Anticuerpo presente en el plasma en dos ó más ocasiones por lo menos con 8-12 semanas de diferencia. (17)

3.- Otros lo definen como 2 a 2.5 veces el título promedio o como el percentil 99 de títulos de aCL o anti-β2GPI dentro de una población normal.

Tratamiento del Síndrome antifosfolípidos

Se han utilizado varios medicamentos solos o en combinación para mejorar la tasa de sobrevivencia fetal y evitar complicaciones maternas, basados en el tratamiento de la enfermedad ya sea inmune o trombótica. Dentro de estos esquemas se incluyen:

Cortico esteroides:

En el pasado se utilizaban altas dosis de esteroides (mayor de 60 mg/día) para suprimir los anticuerpos antifosfolípidos. Este régimen terapéutico resultó en aumento de la morbilidad materna debido a los efectos secundarios como son: diabetes gestacional, hipertensión, sepsis, osteoporosis y síndrome de Cushing. Al realizar estudios aleatorizados donde se comparaba la efectividad de los esteroides versus la heparina, se observó que los esteroides no ofrecían ventajas.

Inmunoglobulina IV

En el Síndrome Antifosfolípido se considera que el mecanismo de acción es la disminución de los niveles de anticuerpos antifosfolípidos por interacción con los receptores de linfocitos B.

Se han utilizado en dosis de 2 g/kg, dividida en 2 a 5 días al mes, por vía intravenosa con buenos resultados. Por su alto costo y por no presentar ventajas en comparación con el tratamiento con heparina y ácido acetil salicílico no son de primera línea (18,19)

Ácido acetilsalicílico y Heparina

La acción del ácido acetilsalicílico se debe a su efecto inhibitorio de la enzima ciclooxigenasa, necesaria para la formación de tromboxano A₂ de efecto procoagulante y vasoconstrictor. En forma aislada, su administración no ha tenido resultados significativos sin embargo su uso combinado a dosis de 80 mg por día con monitorización cada 6 meses ha demostrado buenos resultados.

La combinación de ácido acetilsalicílico y heparina se ha utilizado en varios estudios aleatorizados, donde se ha comprobado su eficacia, se han observado rangos de sobrevivencia fetal que oscilan entre el 70 al 85%. Existe evidencia que este esquema de tratamiento puede ser utilizado con la misma seguridad y eficacia que la heparina sola. (18,20)

Actualmente se administra heparina sola o con ácido acetilsalicílico (tratamiento estándar) en mujeres embarazadas con síndrome antifosfolípido. El tratamiento se inicia después de la demostración ultrasonográfica de un embrión vivo de 6 semanas de gestación. La heparina reduce el número y extensión de infartos placentarios. Se puede administrar 24 a 48 horas antes del evento obstétrico.

La mayoría de los expertos recomiendan anticoagulación de por vida en pacientes con SAAF y antecedentes de trombosis. Se sugiere que usen tratamiento anticoagulante oral, manteniendo un INR de 2 a 3.

Si la paciente con SAAF se embaraza, debe recibir niveles de anticoagulación terapéutica, ya que tienen un riesgo de recurrencia mayor que cualquier trombofilia (30 a 70% versus 14%). El ideal es suspender los anticoagulantes orales e iniciar la Heparina no Fraccionada (HNF)/Heparina de bajo peso molecular (HBPM) preconcepcionalmente o muy precoz (menor a seis semanas), al diagnosticarse el embarazo. Se pueden reiniciar los anticoagulantes orales a las 12-14 semanas.

La aspirina como agente único no ha demostrado mejores resultados perinatales (mayores tasas de recién nacidos vivos), lo que sí ha ocurrido cuando se le asocia Heparina no Fraccionada (HNF)/Heparina de bajo peso molecular (HBPM).

La HBPM se considera una opción tan eficaz como la heparina no fraccionada, pero más segura al tener menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis asociada.

Requiere menos monitorización de laboratorio y ajustes de dosis durante el embarazo. Existe un consenso de que las pacientes con criterios obstétricos de SAAF, sin antecedentes de trombosis, deben iniciar aspirina en dosis bajas preconcepcional y agregar:

- 1.- HNF (5000-10000 U cada 12 hrs SC).
- 2.- HBPM en dosis profilácticas (Enoxaparina 1 mg/kg cada 12 hrs o 40-80 mg/día.
- 3.- Dalteparina 5000 U SC cada 12 hrs), cuando se ha documentado la presencia de un embarazo intrauterino viable.

Este manejo ha demostrado una posibilidad 3.4 veces más alta de tener un recién nacido vivo, respecto al uso de ácido acetilsalicílico solo.

La heparina de bajo peso molecular, se usa por su conveniencia de una sola dosis al día, por su efecto anticoagulante, menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis. (7,19, 20,29)

El primer reporte exitoso fue en 1984, pero sus resultados se publicaron hasta 1992. A partir de entonces se han obtenido tasas de nacidos vivos del 70%. Se recomienda el régimen de Heparina o Heparina de bajo peso molecular en el manejo del Síndrome antifosfolípidos como se describe a continuación:

Régimen profiláctico:

Se recomienda en mujeres sin historia de evento trombótico.

- 1- Heparina Estándar:
5000 a 10,000 U cada 24 horas en el primer trimestre,
Posteriormente 10,000 U cada 12 horas en el segundo y tercer trimestre.
- 2- Heparina de Bajo peso molecular:
Enoxaparina 40 mg una vez al día.
Deltaparina 5000 U una vez a día.
En el segundo y tercer trimestre :
Enoxaparina 30 mg cada 12 horas
ó Deltaparina 5000 U cada 12 horas.

Régimen de anticoagulación:

Recomendado en mujeres con historia de trombosis.

- 1- Heparina Estándar
7,500 a 15,000 UI/día.
- 2- Heparina de bajo peso molecular
Ajustada al peso:
Enoxaparina 1mg/kg cada 12 horas.
Deltaparina 200U/kg cada 12 horas.

Es muy importante conocer los efectos adversos del uso de heparina, la cual puede inducir osteoporosis y fractura que se presentan en 1 a 2 % de los pacientes, por lo anterior el tratamiento debe ser complementado con calcio (1,200 mg día) y vitamina D. (7,11, 19,20,29)

La disfunción aloinmune se ha asociado a presencia de antígenos alogénicos, estructuras moleculares presentes en diferentes miembros de la misma especie capaces de provocar respuesta inmune. Si el blastocisto se encuentra intacto estará protegido por las células del trofoblasto, si este por alguna razón expone antígenos de

origen paterno al sistema inmune materno; producirá una reacción de rechazo a injerto. (21)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES):

Enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y multisistémica de etiología desconocida, definida por sus características clínicas y por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo. Así como contra proteínas plasmáticas (beta 2-glicoproteína I, protrombina, o anexina V) que se unen a fosfolípidos aniónicos o de fase hexagonal. (6) Se ha detectado en 2.7 de cada 1,000 mujeres con PRG, mientras que el anticardiolipina (isotipo IgG) en 22 de cada 1,000; sin embargo, sólo la persistencia de los mismos se han relacionado con las pérdidas fetales en 99.8% de los casos.(7 ,10) Implica el desarrollo de autoanticuerpos contra el DNA autólogo, lo que lleva a depósito de complejos antígeno anticuerpo y respuesta inflamatoria exagerada en las células y tejidos blandos.El anticoagulante lúpico (IgG o IgM), se une a la parte fosfolipídica del complejo activador de la trombina, prolongando el tiempo de protrombina activado.Los periodos de actividad de la enfermedad y sus complicaciones, contribuyen a la PRG. Los factores asociados con PGR son: LES activo, nefritis lúpica activa, anticuerpos antifosfolípidicos, hipertensión arterial, hipocomplementemia.Su diagnóstico se basa en 11 criterios clínicos, de los que se requieren 4 o más, durante cualquier intervalo de la observación. Estos fueron publicados en 1982 por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del American College of Rheumatology (ACR), y fueron revisados en 1992.El diagnóstico de laboratorio basa en el análisis del panel de coagulación y detección Anticoagulante Lúpico, el cual incluye: Tiempo parcial de tromboplastina, Tiempo de coagulación de kaolín y el tiempo de veneno de víbora Russell o equivalente. En estas pruebas las enzimas y cofactores de coagulación interactúan con los fosfolípidos formando un patrón que interfiere con los factores de coagulación. Cuando el plasma de estos pacientes es mezclado con plasma normal, persiste el tiempo de coagulación prolongado, lo cual verifica la presencia de Anticoagulante Lúpico. El Anticoagulante Lúpico es reportado como positivo o negativo. (1,7)

Los criterios clínicos para Lupus Eritematoso Sistémico (LES) son los siguientes: Eritema malar, erupción discoide, fotosensibilidad, úlceras bucales, artritis, serositis, trastorno renal, trastorno neurológico, trastorno hematológico, trastorno inmunitario, anticuerpos antinucleares. Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Los criterios de actividad de la enfermedad en el LES se basan en marcadores serológicos realizando mediciones seriadas cada mes, y los cambios en los niveles de anticuerpos anti-DNA aparecen como el mejor predictor de actividad clínica. Los anticuerpos C1q son útiles para el seguimiento de compromiso proliferativo renal. El tratamiento debe ser individualizado en cada caso; siendo ideal, la planeación del embarazo en una etapa de inactivación de la enfermedad de por lo menos seis meses. En cuanto a la terapéutica cualquier tratamiento debe mantenerse al mínimo indispensable durante el embarazo, pero en particular durante los tres primeros meses. Algunos autores recomiendan seguir el mismo tratamiento que antes del embarazo, si los medicamentos están permitidos; otros recomiendan un aumento profiláctico de prednisona para evitar exacerbaciones, sin embargo, se valorará los riesgos/beneficios de su empleo en cada caso.

ENFERMEDADES ALOINMUNITARIAS:

Antígeno alogénico es aquella estructura molecular presente en diferentes miembros de una misma especie, capaz de provocar una respuesta inmune. El reconocimiento y la respuesta inmunitaria de la madre para con los antígenos paternos presentes en los tejidos embrionarios, son factores determinantes para el transcurso adecuado de un

embarazo, de manera que la falta de supresión de la inmunorespuesta materna, puede causar PRG por falla en la placentación, dando por resultado el rechazo parcial o total del feto. En el embarazo, la función humoral está mediada por inmunoglobulinas y la celular es llevada a cabo por las células B y las células T (responsables de la citotoxicidad y regulación de funciones de las células B y T). Las células T, se dividen de acuerdo al antígeno de superficie, en CD4 (ayuda) y CD8 (citotóxicas y supresoras). Las células CD4 se dividen a su vez en dos grupos, TH1 y TH2. Las CD4 TH1 producen IL-1, INF Gama y FNT, tienen la capacidad de inhibir o destruir el desarrollo de la unidad fetoplacentaria.

Las CD4 TH2 producen IL-2, IL-5 e IL-10, que regulan o suprimen las citocinas perjudiciales TH1 y brindan protección al embarazo. La unidad fetoplacentaria debe inducir un cambio en la inmunidad materna, alejándola de la inmunidad celular TH1 y favoreciendo la TH2 para poder continuar el embarazo. Existe evidencia de que en PRG, la respuesta TH1 se encuentra incrementada, las células TH1 ejercen sus efectos citotóxicos a través de la activación de las células Natural killer (NK) uterinas, que responden atacando a las células del cigoto o blastocisto. En la gestación es necesario que exista dominancia de la respuesta humoral sobre la celular, para evitar el rechazo del aloinjerto fetal, de tal modo que debe haber un equilibrio entre las subpoblaciones linfocitarias de células T cooperadoras del tipo Th2 y Th1; siendo las Th2 (interleucinas 4,5,6) las promotoras del desarrollo trofoblástico y las Th1 (Interleucina-2, Interferón-gamma, Factor de necrosis tumoral Beta) inductoras de rechazo o aborto. (21,22). La alteración en los mecanismos de interface materno-fetal incrementa la actividad de las Células Natural Killer, alterando la secreción del factor de crecimiento transformador y por tanto el crecimiento placentario e invasión trofoblástica. (23)

Se han relacionado niveles séricos elevados de células NK preconcepcionales (> 12%), como predictor del aborto espontáneo, sin embargo, sabemos que la población de células NK cambia al momento de la gestación y éstas, intervienen en el mantenimiento del embarazo a nivel de la barrera feto placentaria. (8) Se ha observado en PRG la producción de anticuerpos linfocitotóxicos contra los linfocitos paternos; así como una disminución en la capacidad materna de producir los denominados anticuerpos neutralizantes que protegen al embarazo de la inmunidad celular y evitan su rechazo.

Actualmente el diagnóstico se considera de exclusión, dado que no existen pruebas diagnósticas directas. El desarrollo de inmunoterapia inmunoestimuladora, mediante la inmunización con leucocitos paternos, los cuales actúan disminuyendo el número de linfocitos citotóxicos; la aplicación de inmunoglobulina intravenosa, se ha considerado por su acción inmunomoduladora, dado que en la literatura se reportan efectos terapéuticos con mejoría en 8 -10%. (9)

V.2.4 ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

Durante el embarazo existen cambios en los factores de la coagulación como son:

- 1.-Resistencia a la proteína C activada en el 2º y 3º trimestres.
- 2.-Disminución de la actividad de la proteína S inducida por estrógenos
- 3.-Incremento del fibrinógeno y de los factores de la coagulación II, VII y X.
- 4.-Incremento en la actividad de inhibidores fibrinolíticos PAI-1 y PAI-2.

Estos llevan a la mujer a un estado protrombótico.

Una trombofilia es un estado de hipercoagulabilidad donde se incluyen tanto los desordenes congénitos como los adquiridos con tendencia patológica o riesgo de trombosis o también llamados estados protrombóticos. Siendo en el caso de las trombofilias heredadas, como la mutación en el factor V de Leiden el factor

predisponente para aumento en el riesgo de un evento trombótico hasta en un 0.2 a 10% durante el embarazo. (13,15,23)

Tenemos entonces que existen estados de hipercoagulabilidad primarios que pueden ser precipitados por una condición protrombótica como las que se enumeran enseguida:

Factores de riesgo para presentar Trombosis Venosa:

Factores primarios (genéticos y congénitos)	Factores secundarios (adquiridos y ambientales)	Mixtos
Factor V de Leiden G1691 ^a Metiltetrahidrofolato deshidrogenasa Deficiencia de proteína S Desfibrinogenemias	Cirugía , Trauma Historia de trombosis previa Embarazo, puerperio Anticuerpos antifosfolípidos Inactividad	Hiperhomocisteinemia Aumento del factor VIII Aumento del fibrinógeno Resistencia a la proteína C activada.

Factores de riesgo para presentar Trombosis Arterial:

Factores primarios (genéticos)	Factores secundarios (adquiridos)	Mixtos
Hipercolesterolemia. Hipertrigliceridemia Diabetes Mellitus. Aumento de lipoproteínas Polimorfismo del inhibidor del plasminógeno activado	Anticuerpos anticardiolipina Índice de masa corporal Dieta rica en grasas y carbohidratos Tabaquismo Hipertensión Infecciones Clase social	Hiperhomocisteinemia Aumento del factor VIII Aumento del fibrinógeno Aumento del factor VII Proteína C reactiva aumentada Factor Von Willebrand aumentado.

Siendo las complicaciones más frecuentemente asociadas a las trombofilias los abortos, óbitos, restricción de crecimiento intrauterino y abrupto placentae. (2, 3,13, 15, 16)

V.2.5 FACTOR ENDÓCRINO

Los factores endócrinos constituyen el 8 al 12% y algunos autores citan el 15% del origen de los casos de pérdida repetida de la gestación. (22,29)

Siendo la progesterona esencial para la implantación embrionaria, las alteraciones como defectos de la fase lútea, la hiperprolactinemia y ovario poliquístico pueden afectar el éxito del embarazo, siendo causa de pérdida repetida de la gestación hasta en un 35%. (8) Así como presencia de hiper o hipotiroidismo o enfermedad tiroidea autoinmune; se relaciona en la Diabetes Mellitus un aumento de la Hb A1C mayor a un 8% con pérdidas espontáneas tempranas. (5, 11,23)

Inmediatamente después de la implantación, bajo la influencia de gonadotropina coriónica humana (hGC) secretada por el trofoblasto, el cuerpo lúteo recibe una señal para seguir produciendo progesterona-17a junto con el estradiol, estrona, y relaxina. La relaxina pertenece a la familia de los factores de crecimiento similares ala insulina y su aumento es paralelo al de hCG, lo que sugiere un efecto sinérgico para el mantenimiento del microambiente adecuado a nivel endometrial. (5, 23)

Las Anomalías de la fase lútea ocurren en hasta un 35% de las mujeres con pérdidas recurrentes del embarazo. Se sugieren causas de la fase lútea deficiente, como el estrés, ejercicio, pérdida de peso, hiperprolactinemia, y los ciclos menstruales al principio de la pubertad o la perimenopausia. (24,25) Los mecanismos por los que la deficiencia de la fase lútea se producen, podrían estar asociados con una disminución

de la producción de progesterona el cuerpo lúteo, disminución de los niveles de hormona folículo estimulante en la fase folicular, patrones anormales de secreción de hormona luteinizante, y la disminución de la respuesta de el endometrio a la progesterona ya secretada (5,8, 24, 25).

El tamizaje de disfunción tiroidea en pacientes con perdida gestacional recurrente es apropiado ya que aunque el tratamiento en pacientes con infertilidad e hipotiroidismo subclínico es controvertido, las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico han demostrado un mayor riesgo de aborto y tiroiditis autoinmune postparto (31) Se define como hipotiroidismo a cualquier alteración estructural o funcional que interfiere en la producción, secreción o acción periférica de las Hormonas tiroideas, presenta una prevalencia del 0.3%. El hipotiroidismo subclínico, es conocido como un incremento en los niveles de la hormona estimulante de Tirotrópica (TSH) asociado con niveles de hormonas Tiroxina (T^4) y Triyodotironina (T^3) normales con ausencia de síntomas. Los valores de $TSH > 10 mU/L$ en el hipotiroidismo primario, se encuentran asociados a cantidades bajas de T^4 y T^3 con la presencia de síntomas.

La mayoría de los casos corresponden a hipotiroidismo primario y la tiroiditis crónica autoinmune es la responsable con incidencia de 15-60%. Afectando al embarazo con complicaciones como: eclampsia en 44%, muertes intrauterinas de las 27 a las 30 sdg en 8% de los casos. Las mujeres embarazadas con hipotiroidismo, asociado con anticuerpos antitiroideos (ATA), tienen un riesgo dos a cuatro veces mayor de aborto, que las mujeres con función tiroidea normal. El mecanismo por el que los anticuerpos antitiroideos (ATA) y antiperoxidasa (APA) pueden actuar no es bien conocido sin embargo al localizarse en el endometrio, activa el complemento e inflamación encontrándose títulos elevados a nivel endometrial afectando la función del aloinjerto fetal.

En mujeres con función tiroidea normal, la T^4 y T^3 reversa, expresan actividad trófica en órganos y tejidos fetales, como hipófisis, cerebro, tejido adiposo y placenta, en ellas la producción de tiroxina puede compensarse con el decremento de las concentraciones de tiroxina sérica libre y la TSH no sufre grandes modificaciones; en mujeres con déficit de yodo o tiroiditis, o hipotiroidismo subclínico los niveles de TSH se elevan significativamente dejando al descubierto mecanismos de adaptación deficientes y afectando al binomio y traduciéndose como complicaciones fetales como, defectos en la formación de tubo neural y retraso mental, desprendimiento de placenta normoinsera y maternas como hipertensión gestacional. El diagnóstico se realiza al detectar TSH aumentada, T^4 y T^3 normales o disminuidas. Anticuerpos antitiroideos y Anticuerpos anti microsomales positivos. El Tratamiento será sustitutivo con levotiroxina según requerimientos de la paciente se inicia con 50 a 200 microgramos por día. Durante el embarazo la terapia sustitutiva debe lograr rápidamente niveles de TSH menores de 2.5 uU/mL en el primer trimestre y 3 uU/mL en el segundo y tercer trimestre. Las pruebas de función tiroidea deberán realizarse cada 30 días.

La insulinoresistencia se define como el estado en que las concentraciones normales de insulina producen respuesta biológica subnormal, por lo que se requieren concentraciones mayores para la incorporación de la glucosa. La hiperinsulinemia afecta la función endometrial ya que presenta una disminución del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGFI), cuando suprime su síntesis hepática. También reduce la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y bloquea la acción de los factores de crecimiento insulínico (IGF) I y II, ocasiona competencia por los receptores a nivel ovárico e hipertrofia de la teca y sobreproducción androgénica. Se ha reportado que al lograr niveles normales de insulina con algún insulinosensibilizante, las pacientes llegan a presentar ciclos ovulatorios (mejoran la función y el entorno microambiental) hasta en el 91% de los casos.

El diagnóstico preciso (estándar de oro) se realiza mediante la pinza glucémica sin embargo existen fórmulas sencillas llamadas Fórmula corta :Glucosa /Insulina en mUI/ml y se considerará resistencia a insulina cuando sea menor a 4.5, y la fórmula larga ,correspondiente al modelo de evaluación de homeostasis, (HOMA) en la que se divide la glucosa entre la constante 18 y el resultado se multiplica por la insulina y el producto de esta multiplicación se divide sobre la constante 22.5; podremos decir entonces que se trata de resistencia insulina cuando el resultado sea mayor a 5.2 , esta última fórmula ha demostrado tener mayor valor en el diagnóstico de resistencia a insulina. El tratamiento implica cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio) así como el tratamiento farmacológico.

Un mal control de Diabetes Mellitus (DM) al momento de la concepción, se ha relacionado con PRG. Esta patología incluye un grupo heterogéneo de alteraciones de la homeostasis (de los carbohidratos, grasas y proteínas) que llevará a complicaciones como degeneración vascular y microvascular que tendrá relación directa con la calidad receptividad endometrial y placentación. Las pacientes con DM y un buen control no aumentan la incidencia de abortos recurrentes en comparación a las pacientes no diabéticas, en cambio las pacientes con un mal control de DM que cuentan con niveles de HbA1c superiores a 7% se han visto relacionadas con PRG. Para corroborar control se deberá de solicitar hemoglobina glucosilada y se considerará como normal si es \leq o igual a 6.5%. Según las recomendaciones de la ADA: Los niveles de Hb A1c debe ser lo más cercano a lo normal como sea posible 7% o menor antes de intentar la concepción.

Los estudios observacionales indican que el riesgo de malformaciones aumenta, con el aumento de glucemia materna durante los primeros 6-8 semanas de gestación. No hay un umbral del valor de HbA1c por debajo del cual el riesgo desaparece por completo. Sin embargo, las malformaciones aumentan con tasas por encima del 1-2% de lo normal. Lo ideal es que las pacientes con DM, planeen sus embarazos en etapas en que la DM esté bajo control metabólico sin embargo se sabe que 30% de los embarazos en mujeres diabéticas en Norteamérica no son planeados.

El tratamiento se enfoca al control glucémico, dieta, ejercicio, uso de medicamentos cuya finalidad es un control glucémico como sigue:

- HbA1c 7.0% *

-Glucosa Preprandial en plasma capilar 70-130 mg / dl (3.9-7.2 mmol / l) †

-Glucosa posprandial en plasma capilar < 180 mg / dl (<10.0 mmol / l)

* Referencia a un rango de 4.0-6.0% no diabéticos con un ensayo basado en DCCT.

† Mediciones de la glucosa postprandial deben hacerse 2 horas después del comienzo de la comida.

Dado que la Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva, será preciso modificar el tratamiento de los pacientes a lo largo de su evolución. Si los objetivos glucémicos individualizados no se alcanzan en 2-4 meses, se debe intensificar la intervención sobre el estilo de vida para maximizar sus beneficios y avanzar al siguiente nivel de terapia.

Respecto al Síndrome de ovario poliquístico (SOP) se reporta una tasa de aborto de 20 al 40% la que es mayor que en la población general y aunque aun en estudio se atribuyen las pérdidas a los niveles de hormona luteinizante LH elevados y persistentes así; como los efectos de los andrógenos en la receptividad el endometrio y la producción de oligoovulación así como trastornos en la producción de factores de crecimiento, citocinas y prostaglandinas, en pacientes que padecen SOP. (32)

V.2.6 FACTORES ASOCIADOS

FACTOR INFECCIOSO

Son muchos los agentes que se han intentado relacionar a la pérdida repetida de la gestación sin embargo para poder establecer una relación entre ambos, el agente infeccioso deberá permanecer subclínicamente en la madre por largo tiempo; con cronicidad y virulencia suficientes para ocasionar defectos en la implantación o infección de los tejidos corioovulares así como una respuesta inflamatoria repetitiva que interfiera en la gestación y al mismo tiempo no ser detectado clínicamente. Además deberá ser aislado en los productos de la concepción en repetidas ocasiones, así como obtener mejores resultados posterior a un tratamiento específico; por lo cual no se ha podido documentar como causa de pérdida repetida de la gestación sin embargo deberán investigarse mediante cultivo vaginal y exudado dirigidos a organismos patógenos que por sí mismos una vez logrado el embarazo puedan ocasionar un mal resultado perinatal, entre ellos encontramos a *Clamidia Trachomatis*, *Mycoplasma Hominis*, *Ureaplasma Urealyticum* y *Neisseria gonorrea*. (26,27)

FACTOR TUBARIO:

Este factor no se encuentra directamente relacionado con PRG, sin embargo deberá ser estudiado en mujeres que han presentado embarazo ectópico, sabiendo que Los embarazos ectópicos (EP) representan el 1,5% de todos los embarazos en los países occidentales de acuerdo a la estadística disponible). Por otra parte, la incidencia del embarazo ectópico ha experimentado un incremento en las últimas décadas con una tasa actual de aproximadamente 19 por 1000 embarazos, siendo responsable de cerca del 10% de las causas de mortalidad materna en otros países. La recurrencia de embarazo ectópico se presenta entre 9,8 y 10,2% de los casos.

Varios factores de riesgo han sido identificados: la enfermedad inflamatoria pélvica, cirugía tubárica previa, así como tabaquismo y uso de dispositivos intrauterinos, en un estudio realizado a 647 mujeres con embarazo ectópico usuarias de DIU no se encontró recurrencia del mismo, y para las no usuarias la recurrencia fue de 10% con una tasa acumulada a 2 años de 28% con un intervalo de confianza 95%.

FACTOR AMBIENTAL

Han sido muchas las sustancias que han intentado asociarse a PRG sin embargo se han visto solo asociadas las que afectan el DNA de los gametos y se encuentran relacionados con PRG están la cocaína y marihuana. En el caso del Etilismo, el aborto espontáneo aumenta aún cuando se consume con moderación, la tasa de abortos se duplica en mujeres que lo ingieren 2 veces por semana y se triplica en mujeres que lo hacen diariamente (más de 50 grs/día), en comparación con las no bebedoras. En cuanto a radiación, se sabe que una dosis > 10 rads produce aborto y existe evidencia de que la exposición a toxinas ambientales como el arsénico, el plomo, el formaldehído, el benceno y el óxido de etileno pueden causar aborto, así como el halotano, euflorano y tetracloroetileno.

El tabaquismo y cafeinismo se han intentado relacionar con esta entidad sin embargo solo se han encontrado relacionados con abortos aislados y los estudios existentes no son estadísticamente significativos.

Si posterior a una evaluación completa de la pérdida gestacional recurrente continua sin causa aparente como sucede en aproximadamente el 50% de las parejas, se le llamara inexplicable, sin embargo la posibilidad de un embarazo posterior a 3 pérdidas es de 50% sin ningún tratamiento, lo que es importante saber al iniciar un protocolo estudio a una pareja. (33)

VI. JUSTIFICACIÓN

La entidad patológica Pérdida repetida de la gestación se presenta en el 1% de las mujeres en edad reproductiva y un problema de salud ya que significa, múltiples preguntas sin respuesta acerca de su etiología. (6, 34)

VI.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La Pérdida Repetida de la Gestación se asocia a morbilidad y mortalidad dentro y fuera del embarazo, produciendo el 1 % de las pérdidas gestacionales de mujeres en edad reproductiva, convirtiéndose entonces en un problema de salud, y un reto para el clínico ya que su etiología está compuesta por múltiples factores como son: el Factor Genético, Ambiental, Anatómico, Endócrino, Inmunológico, Infeccioso. (1, 35)

VI.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál será la Prevalencia de la Pérdida Repetida de la Gestación y cuales las patologías coexistentes, que alteran cada uno de los factores, que originan esta patología?

VII.OBJETIVO GENERAL

Conocer la Prevalencia de la Pérdida Repetida de la Gestación en las pacientes, que acuden al Servicio de Biología de la Reproducción Humana, y su etiología.

VIII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.-Conocer el factor más frecuentemente alterado dentro de la entidad patológica Perdida Repetida de la Gestación.
- 2.-Conocer las patologías que alteran con mayor frecuencia cada uno de los factores presentes en la Perdida Repetida de la Gestación
- 3.-Determinar si la terapéutica empleada influye en el resultado perinatal, en mujeres con Pérdida Repetida de la Gestación.

IX. PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS:

La Pérdida Repetida de la Gestación tendrá una prevalencia mayor del 1%, y las pacientes que la padecen tendrán mejor resultado perinatal posterior a recibir tratamiento médico.

X. 1 HIPÓTESIS NULA

La Pérdida Repetida de la Gestación no tendrá una prevalencia mayor del 1% y las pacientes que la padecen no tendrán mejor resultado perinatal posterior a recibir tratamiento médico.

XI. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El número necesario de muestra, se determinó en base a la fórmula para población finita:

$$n = Z_{\alpha}^2 \frac{N \cdot p \cdot q}{i^2 (N - 1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}$$

donde:

$$N = 3.8416 \left(\frac{(102) (0.01) (0.99)}{(0.25) (101) + 3.8416 (0.01) (0.99)} \right)$$

$$N = 3.8416 \frac{(1.0098)}{0.29053184} = 27$$

n	Tamaño muestral = 27 ya que no es aleatorio se multiplica por 2 = 54 pacientes
N	Tamaño de la población. Pacientes a quienes se les otorgo consulta por pérdida repetida de la gestación en 1 año, dato obtenido de la hoja diaria de consulta del servicio de BRH en el año 2008. = 102
Z _α =	Valor correspondiente a la distribución de Gauss 1,96 para α = 0.05 .
P	Prevalencia esperada del parámetro a evaluar. (p=0.01), Se tomo un 1% . Ya que la Pérdida recurrente de la Gestación presente en 1% de las mujeres en edad reproductiva.(1,3)
Q	Resto de la población no afectada proporción de (0.99) o un 99% .
I2	Error que se prevé cometer. Una seguridad del 95% (0.05).

XII. DISEÑO DEL ESTUDIO

XII.1. TIPO DE ESTUDIO

Con el fin de conseguir los objetivos generales y específicos de este trabajo de investigación, se realizará un estudio de tipo Observacional, descriptivo, transversal, bidireccional.

XII.2. UNIVERSO DE TRABAJO:

El archivo clínico del Hospital Juárez de México, y los expedientes correspondientes al servicio de Biología de la reproducción de la clínica de Pérdida Repetida de la Gestación.

Todas las pacientes que acudan al servicio de Biología de la Reproducción Humana en el Hospital Juárez de México con, durante el periodo prospectivo del estudio, 3 meses comprendido a partir de la aprobación de protocolo del presente estudio.

XII.3 LIMITE DE ESPACIO

Instalaciones del Hospital Juárez de México.

XII.4 LÍMITE DE TIEMPO

El periodo de tiempo establecido será 3 años y 9 meses (45 meses) en retrospectivo partir del la aprobación del protocolo de estudio y un periodo prospectivo de, un 3 meses comprendido a partir de la aprobación del presente estudio.

XIII. MATERIAL Y MÉTODOS

XIII.1 MATERIAL:

- 1.- Hoja de Captación de datos, hoja de concentración de datos de Excel. SPSS.
- 2.- Computadora.

XIII.2 MÉTODOS

Una vez aprobado el protocolo se recabo información en el archivo clínico del Hospital Juárez de México de pacientes con Pérdida Repetida de la Gestación que iniciaron seguimiento, 3 años y 9 meses (45 meses) en retrospectivo partir del la aprobación del protocolo de estudio y un periodo prospectivo de, 3 meses comprendido a partir de la aprobación del presente estudio, en el servicio de Biología del Reproducción Humana. Se llenó hoja recolectora de datos y se vació a hoja de concentración de datos de Excel programa SPSS. Se realizaron pruebas de estadística descriptiva. Se representaron los resultados con graficas de barra, líneas y pastel.

XIII.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.-Mujeres en edad reproductiva menores de 35 años.
- 2.-Mujeres con dos o más perdidas gestacionales consecutivas o no.
- 3.-Pacientes que cuenten al momento del estudio con patologías concurrentes que alteren los factores, Genético, Anatómico, Inmunológico, Endócrino, Infeccioso o ambiental.

XIII.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

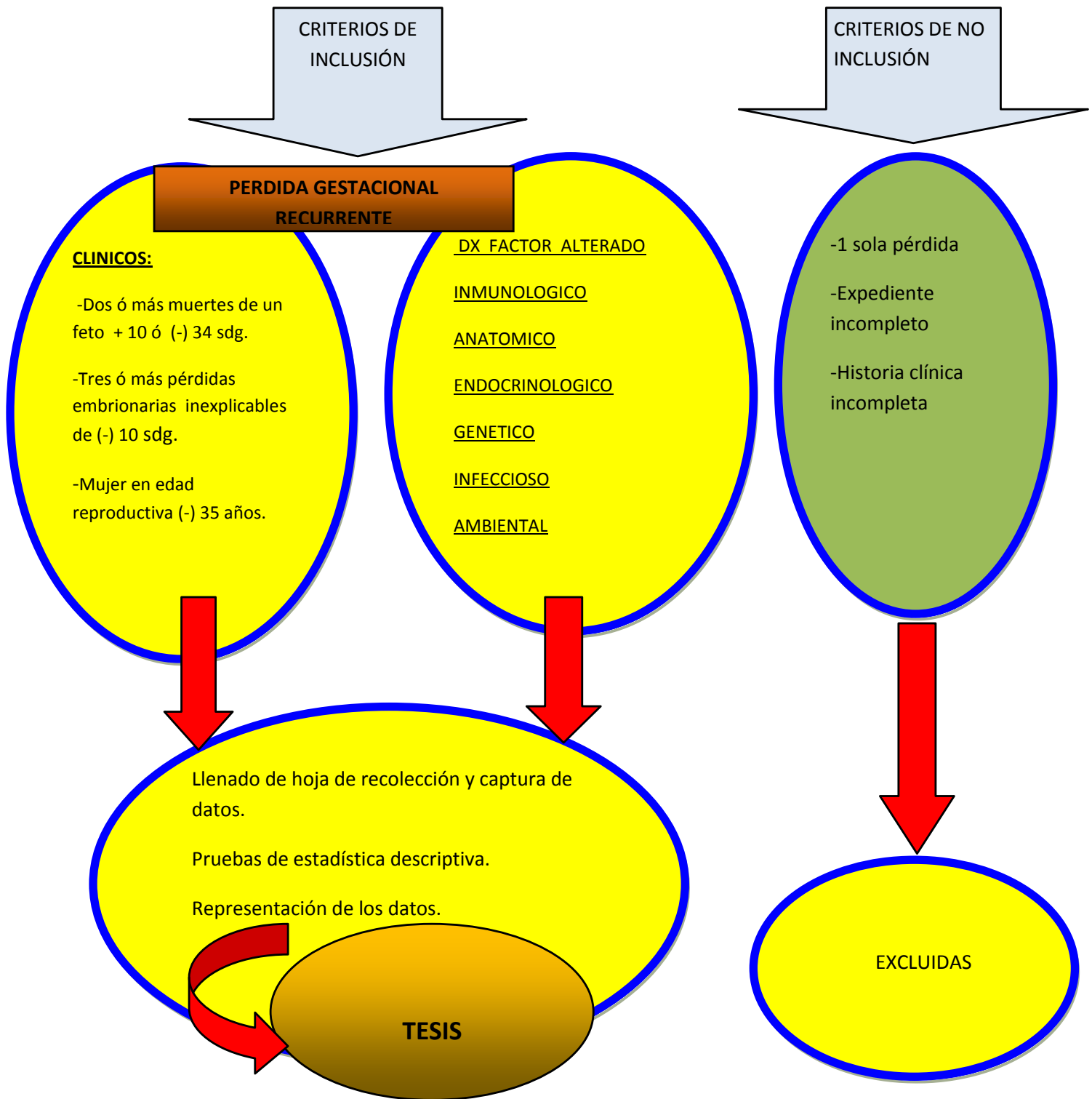
- 1.-Pacientes con una sola pérdida gestacional.
- 2.-Mujeres mayores de 35 años.
- 3.-Pacientes sin diagnóstico de pérdida repetida de la gestación.

XIII.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Historia clínica y expedientes incompletos.

XIII.6 METODOLOGÍA (DIAGRAMA DE FLUJO)

PREVALENCIA PÉRDIDA REPETIDA DE LA GESTACIÓN Y SU ETIOLOGIA MAS FRECUENTE EN PACIENTES DEL SERVICIO DE BRH .



XIII.7 PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Los resultados se analizaron mediante procedimientos de estadística descriptiva de acuerdo a métodos convencionales tales como tasa de prevalencia, promedio (media), moda, mediana intervalo (rango) y se expresará en números absolutos y porcentajes.

XIV. IMPLICACIONES ÉTICAS

Este trabajo no cuenta con implicaciones éticas ya que se trabajará solo con los datos acentados en el expediente clínico y no se citarán identidades de pacientes.

XV. RESULTADOS

Durante el periodo de realización del estudio, se revisaron un total de 423 expedientes y obtuvimos 47 expedientes correspondientes al 11.1%, con diagnóstico de PRG; cuya edad promedio fue de 27.8 años de un rango de 18 a 38. Tabla I La mayoría de pacientes 47.8%, presentó al menos una causa etiológica para PRG, 16 (34.7%) dos causas y 8 (17.3%) tres o más. Tabla II

Rango de edad	No. pacientes	Porcentaje
18 -23	14	30.4%
24-30	25	52.3%
31-36	6	13.0%
+36	2	4.3%
total	47	100%

UNA SOLA CAUSA ETIOLOGICA	DOS CAUSAS ETIOLOGICAS	TRES CAUSAS ETIOLOGICAS O MAS
23	16	8
48.9%	34.7%	17.3%

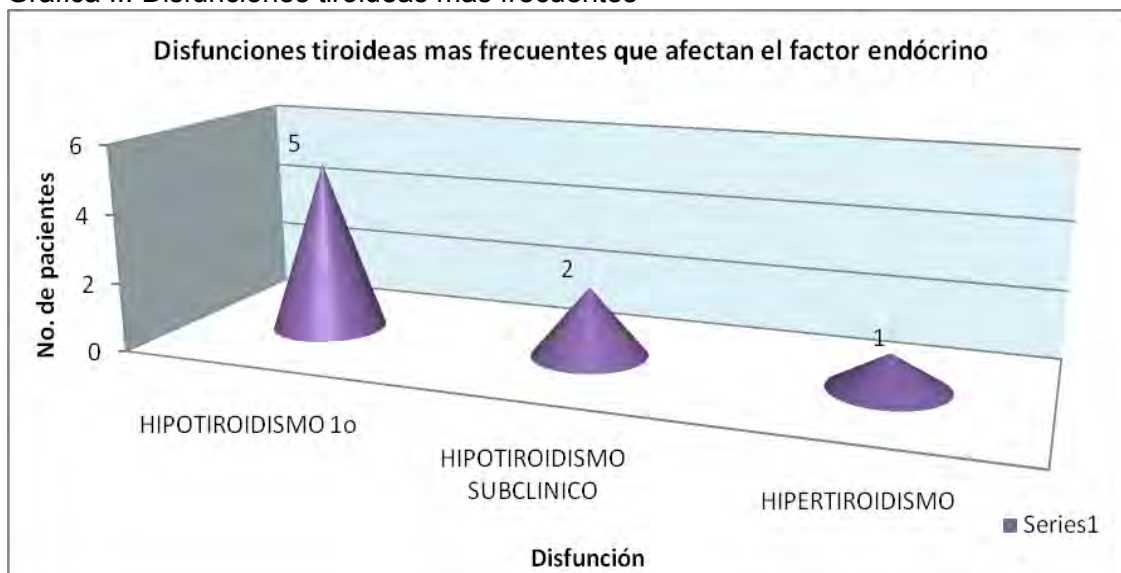
El factor alterado con mayor frecuencia fue el endócrino con 31 pacientes (65.9%) seguido del factor Inmunológico con 28 pacientes (59.5%) el factor anatómico presente en 15 pacientes (31.9%) ,el factor genético y ambiental alterados en 4 pacientes (8.5%) cada uno; solamente 1 paciente con factor hematológico alterado (0.02%) como se muestra en la Grafica I .

Gráfica I. Frecuencia por factor etiológico alterado para pérdida repetida de la gestación.



El factor endocrino se encontró alterado en 31 pacientes (65.9%), siendo la oligoovulación la alteración más frecuente 11 pacientes (23.4%), seguida de la insulinorresistencia 9 (19.1%) y disfunción tiroidea en 8; cuyas principales causas fueron: hipotiroidismo primario en 5 pacientes (10.6%), hipotiroidismo subclínico detectado en 2 (4.2%) y 1 presentó hipertiroidismo (2.1%); cabe mencionar que de estas pacientes con disfunción tiroidea 4 coexistieron con Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y solo 2 de estas últimas presentaron anticuerpos antitiroideos y antiperoxidasa positivos. Gráfica II

Gráfica II. Disfunciones tiroideas más frecuentes



El Síndrome de ovario poliquístico se presentó en 3 pacientes (6.3%) de igual forma que el pico prematuro de LH (3 pacientes 6.3%), la fase lútea deficiente, el hiperandrogenismo suprarrenal y anovulación presente en 2 (4.2%) cada uno; así como el hiperandrogenismo mixto en y la hiperprolactinemia presentes en 1 paciente (2.1%) cada uno respectivamente, al igual que el síndrome metabólico (1 paciente 2.1%). Gráfica III.

Gráfica III. Patologías más frecuentes que afectan el factor endócrino



El Factor Inmunológico se presentó alterado en 28 pacientes (59.5%) con Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos de las que coexistieron con disfunción tiroidea 4, y solo 2 presentaron anticuerpos antitiroideos y antiperoxidasa presentes.

El Factor anatómico estuvo presente en 15 pacientes (31.9%) encontrándose el tabique uterino en pacientes y Síndrome de Asherman como causa más frecuente en 4 (8.5%) pacientes para cada una de ellas, así como Insuficiencia Ístmico cervical 4 (8.5%) y pólipos en 3 pacientes (6.3%) como podemos ver en la Gráfica IV

Gráfica IV Factor anatómico



El factor genético se presentó alterado en 4 (8.5%) pacientes al igual que el factor ambiental y solo 1 (2.1%) con alteración del factor hematológico.

El mayor número de pérdidas gestacionales fueron entre las 5 a 12 semanas de gestación correspondientes al primer trimestre 50.8%, seguida de el rango correspondiente a 13-24 semanas con 34.6%; seguida de 14 pérdidas entre las 25-40 semanas 11.2%, siendo la de menor frecuencia la muerte perinatal 3.1% Ver Tabla III.

Semanas de gestación	No. de pérdidas	Porcentaje
5 -12	63	55.2%
13-24	43	34.6%
25-40	14	11.2%
Muerte perinatal	4	3.1%
TOTAL	124	100%

NO. SUCESIVO	ABORTO	RECIENTE NACIDOS VIVOS
1		41.1sdg
2		34 sdg *
3	12 sdg HMR	
4	15 sdg MUERTE FETAL TEMPRANA	
5		RN 37.1sdg
6		RN 35.0sdg
7		RN 37.5sdg
8		RN 37.5sdg
9		RN 39.5sdg
10		RN 38.0sdg
TOTAL :10	2	7

*Pendiente nacimiento.

Posterior a la corrección farmacológica y quirúrgica correspondiente a cada uno de los factores se dio seguimiento y se encontró que se lograron 10 embarazos con seguimiento en el Hospital Juárez de México obteniéndose 7 nacimientos de término y dos pérdidas la 1 del primer trimestre y la segunda del segundo trimestre quedando pendiente el resultado perinatal de una de las pacientes. Ver Tabla IV

XVI. DISCUSION:

La entidad pérdida repetida de la gestación, se presentó en 11.1%, superior a lo citado en la literatura (1%). La mayoría de nuestras pacientes 22 presentó al menos una causa 47.8% similar a lo citado en la literatura, donde se puede dilucidar la causa en 50% de los casos.

Epidemiológicamente un factor de riesgo es una condición o característica de un individuo o una población, que puede asociarse a un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad futura. Para ser considerado como agente causal, el marcador en cuestión debe preceder y/o coexistir con la enfermedad y tener plausibilidad biológica.

El factor endócrino constituye el 8 al 12% del origen de los casos de pérdida repetida de la gestación, en el presente estudio este se encontró que el factor más frecuentemente alterado fue el factor endócrino en 65.9%, siendo la oligoovulación la alteración más frecuente 11 pacientes (23.4%), seguida de la insulinoresistencia 9 (19.1%) y disfunción tiroidea en 8; cuyas principales causas fueron: hipotiroidismo primario en 5 pacientes (10.6%), hipotiroidismo subclínico detectado en 2 (4.2%) y 1 presentó hipertiroidismo (2.1%); de los casos detectados con disfunción tiroidea 4 coexistieron con Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y solo 2 (4.2%) de estas últimas presentaron anticuerpos antitiroideos y antiperoxidasa positivos lo que es superior a lo citado en la literatura 0.02%.

La insulinoresistencia se define como el estado en que las concentraciones normales de insulina producen respuesta biológica subnormal, por lo que se requieren concentraciones mayores para la incorporación de la glucosa; la hiperinsulinemia afecta la función endometrial por disminución del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGFI), cuando suprime su síntesis hepática, reduce la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y bloquea la acción de los factores de crecimiento insulínico (IGF) I y II, ocasiona competencia por los receptores a nivel ovárico e hipertrofia de la teca y sobreproducción androgénica; en nuestro estudio estuvo presente en 19.1% de los casos revisados.

En casos con diagnóstico de Síndrome de ovario poliquístico (SOP) se reporta una tasa de pérdidas gestacionales de 20 al 40%, que es mayor que en la población general, se atribuyen las pérdidas a los niveles de hormona luteinizante LH elevados y persistentes, a los efectos de los andrógenos en la receptividad endometrial, mala calidad ovocitaria y trastornos en la producción de factores de crecimiento, citocinas y prostaglandinas, en este estudio encontramos SOP en 6.3% de los casos.

Se considera que más del 50% de las pérdidas recurrentes de la gestación son inexplicadas y de ellas, más del 65% tiene su origen en el factor inmunológico y en el 15-20% de los casos se corrobora alguna patología; dentro de estas el Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y los trastornos autoinmunitarios son los más estudiados; nosotros encontramos el factor inmunológico alterado en 59.5% de los casos correspondiendo el total de los mismos a Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y como segunda causa; lo que cual no concuerda con la literatura; que cita a el factor inmunológico como el más frecuente.

El factor anatómico y las anomalías congénitas que le acompañan (vagina, cérvix y útero), surgen de errores en la embriogénesis, con una prevalencia de 15-20%, la alteración de este factor se presentó en 31.9% de los casos revisados siendo superior a los parámetros citados en la literatura mundial.

Las anomalías cromosómicas son frecuentes como parte de el factor genético en nuestro estudio lo encontramos alterado en 8.5% de los casos superior a los revisados en la literatura 3-5%.

Han sido muchos los factores ambientales y las sustancias que han intentado asociarse a PRG sin embargo se han visto solo asociadas las que afectan el DNA de los gametos y se encuentran relacionados con PRG están la cocaína y marihuana. En el caso del Etilismo, el aborto espontáneo aumenta aún cuando se consume con moderación, la tasa de abortos se duplica en mujeres que lo ingieren 2 veces por semana y se triplica en mujeres que lo hacen diariamente (más de 50 g/día), en comparación con las no bebedoras.

El tabaquismo y la ingesta de café se han intentado relacionar con esta entidad sin embargo solo se han encontrado relacionados con abortos aislados y los estudios existentes no son estadísticamente significativos. En el presente estudio encontramos solamente en 3 pacientes tabaquismo y 1 con ingesta de café, correspondientes a 4 pacientes 16.6% sin encontrar ningún caso de etilismo, ni toxicomanías asociadas.

XVII. CONCLUSIONES:

La Pérdida Repetida de la gestación se presentó en 11.1%; mayor a lo reportado en la literatura.

La mayoría de las pacientes presentó una sola causa 47.8%, como origen de pérdida.

Los factores alterados con mayor frecuencia fueron congruentes con lo citado en la literatura, encontrando al factor alterado endócrino alterado en 65.9% de los casos, el Factor Inmunológico se presentó alterado en 59.5% y el factor anatómico presente en 31.9% de los casos.

Han sido muchos los factores ambientales y las sustancias que han intentado asociarse a PRG sin embargo en el presente estudio encontramos alteración del factor ambiental en 16.6% sin encontrar ningún caso de etilismo, ni toxicomanías asociadas.

La identificación de los factores alterados y su corrección mediante el tratamiento específico, permitirá a la pareja la oportunidad de incrementar sus posibilidades de embarazo con resultado exitoso.

XVIII. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
Factor Inmunológico	Lupus eritematoso sistémico, Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjogren	Cualitativa	Presencia o ausencia
Factor Infeccioso	Infección corroborada por :Clamidia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Toxoplasma ,Rubeola Citomegalovirus	Cualitativa	Presencia o ausencia
Factor Endócrina	Disfunción tiroidea,Diabetes SOP,Alteraciones de fase lutea.	Cualitativa	Presencia o ausencia
Factor Ambiental o Iatrogénico	Antecedente de tabaquismo, alcoholismo, consumo de cafeína, exposición a químicos y toxinas.		

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
Edad reproductiva	Edad en años en la que una mujer se encuentra física, psicológica y fisiológicamente apta para la reproducción.	Cuantitativa	Edad reproductiva menor a 35 años.
Gesta	Número de gestaciones corroboradas clínica y/o bioquímicamente, independientemente de su resultado perinatal.	Cuantitativa	2 o más.
Aborto	Expulsión o extracción del producto de la concepción antes de la semana 20 de la gestación de menos de 500gr.	Cualitativa	Presencia o ausencia.
Perdida gestacional recurrente	Dos o más pérdidas consecutivas o no de embarazos clínicamente reconocidos antes de la semana 20 o feto morfológicamente normales con mal resultado perinatal antes de la semana 34	Cualitativa	Presencia o ausencia



ANEXO I
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS
PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PERDIDA REPETIDA DE LA
GESTACION

Nombre _____ No. De expediente _____
Edad _____ Fecha Ing _____ Portadora de Cromosomopatias _____
Pareja _____
Gesta () Para () Abortos () Cesáreas () Ectópicos ()
Antecedente trombótico si () no () Venosa () arterial ()
Semanas de gestación a las que se presentaron las pérdidas (embriones o fetos)
Primer trimestre () segundo trimestre () tercer trimestre ()
Complicaciones en el puerperio
: _____
Estudio citogenético de los embriones o fetos si () no ()

Anticoagulante lúpico presente () ausente ()
Anticuerpos anticardiolipina IgG (+) de 40 GPL si () no () 2ª () ()
Anticuerpos anticardiolipina IgM (+) de 40 MPI si () no () () ()
Tratamiento con:
Previo al embarazo con: _____ duración meses ()
Heparina estándar () Acido acetilsalicílico () Heparina de bajo peso
molecular () Tratamiento combinado () y ()
Medicamentos utilizados ()
_____ Glucosa () Insulina () _____ FC () FL ()
ICM () Cintura () Cadera () _____ TSH () T3 ()
T4 () _____
USG : _____ OD () OI ()
HSG : _____

Cultivos
CV: _____ Seminal: _____

Histeroscopia hallazgos _____
Malformación : _____
Laparoscopia _____
Tabaquismo () Toxicomanías () Ingesta de café ()
Exposición a: _____
Se logró embarazo? () detección sdg() Tx _____
Resultado perinatal: Aborto () sdg ()
Amenaza de aborto () Amenaza de parto prematuro ()
Óbito si () no ()
Evento trombótico durante el embarazo si () no () durante el puerperio si ()
no () localización () Si se obtuvo producto a termino si () no () Peso
_____ Otros _____

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bruce, R; Guest, H; Kutteh, D. Recurrent Pregnancy Loss. Seminars in Reproductive Medicine, 2006; 24(1):1-4.
- 2.- Ole, BC; Henriette, S; Nielsen, M; Kolte, A; Pedersen, A. Research Methodology and Epidemiology of Relevance in Recurrent Pregnancy Loss Seminars in Reproductive Medicine, 2006; 24(1):1-16.
- 3- Sierra, S; Stephenson, M. Genetics of Recurrent Pregnancy Loss. Seminars in Reproductive Medicine, 2006; 24(1): 1-7.
- 4.- Coulam, CB; Jeyendran, RS; Fishel, L; Roussev, R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. Am J Reprod Immunol, 2006; 55:360–368
- 5.- Girardi G. Guilty as charged: all available evidence implicates complement's role in fetal demise. Am J Reprod Immunol, 2008; 59: 183–192
- 6.- Diejomaoh, MF; Al-Azemi, M; Bandar, A; Egbase, P; Jirous, P; Al-Othman N; Bukhadour, M; Sweih, A. A favorable outcome of pregnancies in women with primary and secondary recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. Arch Gynecol Obstet, 2002; 266:61–66
- 7.- Galindo García, CG; Bernárdez, FJ; Hernández Marín, I; Aquiles Ayala, R. Síndrome antifosfolipídico y reproducción humana Ginecol Obstet Mex 2007; 75: 277-85
- 8.- Meroni, PL; di Simone, N; Testoni, C; D'Asta, M; Acaia, A; Caruso, A. Antiphospholipid antibodies as cause of pregnancy loss. Lupus, 2004; 13: 649–652.
- 9.- Ghosh, A; Ghosh, M; Bhattacharya, SM. Anti-phospholipid antibodies as a cause of recurrent pregnancy loss: a study in Calcutta, India. Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006; 26(5): 407 – 410
- 10.- Jacob H. Rand. Molecular Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. Circ. Res. 2002; 90: 29-3
- 11.- Hartmut Weiler. Tracing the molecular pathogenesis of antiphospholipid syndrome. J. Clin. Invest. 2008; 118(10): 3276–3278
- 12.- Schwartz, N; Shoenfeld, Y; Barzilai, O; Cervera, R; Font, J; Blank, M; Yacobi, S; Patlas, N; Cohen, A; Mevorach, D; Ornoy, A. Reduced placental growth and hCG secretion *in vitro* induced by antiphospholipid antibodies but not by anti-Ro or anti-La: studies on sera from women with SLE/PAPS. Lupus. 2007; 16: pp110–120
13. -Jauniaux, E; Farquharson, RG; Christiansen, OB; Niek. E. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage Human Reproduction. 2006; 21(9): 2216–2222
- 14.- Lee, S-R; Park, EJ; Kim, SH; Chae, H; Kim, CH; Kang, BM. Influence of antiphospholipid antibodies on pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. Am J Reprod Immunol. 2007; 57:34–39

- 15.-William,H; Kutteh, DA. Triplett, Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss .Seminars in Reproductive Medicine. 2006; 24 (1): 1-12.
- 16.- Subrt, I; Ulcova Gallova, Z; Bibkova, K; Micanova, Z; Hejnalova, M; Cerna ,M; Tradecky, L; Novotny, Z. Recurrent pregnancy loss and frequency of eight Antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilic factors in Czech women. Am J Reprod Immunol. 2008; 59: 193–200
- 17.- Doruk, E; Michael, D. Lockshin Antiphospholipid síndrome. Current Opinion in Rheumatology. 2006; 18:242–248
- 18.-Alijotas,RJ; Miguel,MS; Cistero´ Bahı´ma, A. Aspirin desensitization in the treatment of antiphospholipid síndrome during pregnancy in ASA-sensitive patients. Am J Reprod Immunol .2006; 55:45–50
- 19.- Jeremić, K; Pervulov, M; Gojnić,M; Dukanac,J; Ljubić,AJ; Comparison of two therapeutic protocols in patients with antiphospholipid antibodies and recurrent miscarriages. Stojnić Vojnosanit Pregl. 2005; 62(6): 435–439.
- 20- Sugiura-Ogasawara, M, Ozaki, Y; Nakanishi, T; Sato, T; Suzumori. N, Kumagai, K. Occasional antiphospholipid antibody positive patients with recurrent pregnancy loss also merit aspirin therapy: a retrospective cohort-control study. Am J Reprod Immunol.2008; 59: 235–241
- 21.- Wang, ZC; Hill, JA; Yunis, EJ;Ling, X; Anderson. DJ.Maternal *CD46H*2* and *IL1B-511*1* homozygosity in T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in recurrent pregnancy loss. Human Reproduction. 2006, 21(3): 818–822
- 22.- Kinev, AV; Roubey, RAS; Tissue factor in the antiphospholipid síndrome Lupus.2008; 17: 952-958
- 23- Dosiou,C; Giudice, LC. Natural Killer Cells in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss.Endocrine and Immunologic Perspectives Endocrine Reviews.2005; 26(1):44–6
- 24.-Potdar ,N; Konje, JC. Recurrent miscarriages. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.2005; 17:424–428
- 25.- Di Renzoa, GC; Matteia, A; Gojnicb, M; Gerli, S. Progesterone and pregnancy Current Opinion in Obstetrics and Gynecology; 2005, 17:598–600
- 26.-Anne, S; Wold,D; Pham,n; Arici,A. Anatomic Factors in Recurrent Pregnancy Loss. Seminars in Reproductive Medicine.2006; 24,(1):25-32.
- 27.- Sugiura-Ogasawara, M; Ozaki, Y; Nakanishi, T; Kumamoto, Y; Suzumori, K; Pregnancy outcome in recurrent aborters is not influenced by chlamydia IgA and/or G. AJRI .2005; 53:50–53
- 28.-Tincani,A; Bompane,D; Danieli,E; Doria,A. Pregnancy, lupus and antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome) Lupus. 2006; 15:156–160
- 29.- Empson, MB; Lassere, M; Craig, JC; Scott, JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant (Review). 2009 The Cochrane Collaboration.

30.-Plouffe L ,White E,Ethilologic factors of recurrent abortion and subsequent reproductive performance of couples: Have we made any progress in the past 10 years? AM J Obstet Gynecol 2002 :167:313

31.-Negro R,Mangieri T,CoppolaL.Levothyroxine treatment in thyroidperoxidase antibody-positive womenundergoing assisted reproduction technologies:a prospective study.Hum Reprod 2005;20:1529.

32.-Gluek C,Wang P,Goldenberg N, Sieve-SmithL.Pregnancy Outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin.Hum Reprod 2002;17:2858

33.-Scott J,Recurrent miscarriage:overview and recommendations.Clin Obstet Gynecol 2004;37:768