



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
" DR. LUIS CASTELAZO AYALA "
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

EPIDEMIOLOGIA DE LA PERDIDA FETAL REPETIDA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. JORGE EDUARDO MONTOYA SARMIENTO

TUTOR: DR. RANFERI GAONA ARREOLA
COLABORADOR: DR. JOSE FUGAROLAS MARIN



MEXICO, D. F.

ENERO DE 1996



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.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Manuel y Lupita, por el apoyo incondicional, amor y fé, fundamental para mi formación.

A MI ESPOSA

María Antonieta, eterna compañera, a quien mis metas y logros agradezco ya que es ella la que con amor y paciencia, ha caminado junto a mi horas de ausencia y desvelo.

A MIS HIJAS

Paulina y Mariana, gracias por el tiempo que no les he brindado y por la felicidad que ustedes me dan, por ser ustedes la alegría y la bendición mas grande que Dios me ha otorgado.

A MIS HERMANOS

Manuel y Wendy, por la ayuda prestada a nosotros y por ser un ejemplo de superación constante para mi.

A MI ASESOR

Dr. Ranferi Gaona Arreola, por su amistad y colaboración desinteresada así como la orientación y dirección de este trabajo. Gracias.

DEDICATORIA

El presente trabajo, esta dedicado a todos aquellos que de alguna manera, se encuentran involucrados en forma indirecta o directa en el proceso de mi formación como médico y gineco obstetra.

La aventura iniciada hace ya más de once años, finalmente llega al fin, y se inicia una nueva etapa en mi carrera.

De esta manera, deseo rendir tributo a los participantes del éxito que ahora comparto con mi esposa, hijas y padres.

A la Universidad Autónoma de Guadalajara.

Al Hospital de Gineco Obstetricia No. 4

“Dr. Luis Castelazo Ayala”

Especialmente al Dpto. de Enseñanza.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social.

A todos y cada uno de mis maestros, siendo injusto mencionar algunos nombres, ante el temor de olvidar a alguno de ellos.

A mis compañeros de Universidad y de Residencia, especialmente a Braulio Quesada Reyna y Zigor Campos Goenaga.

A los Dres. José de Jesús Montoya Romero y Dr. Alfredo Santander, por ser los culpables de sembrar en mi la inquietud por la Medicina y la Gineco Obstetricia.

Gracias

Jorge Montoya Sarmiento

marzo de 1996

INTRODUCCION

La pérdida fetal repetida, clásicamente definida como la pérdida de dos o más productos de la concepción en forma espontánea, se estima que ocurre en el 0.5% de todas las mujeres (1). Esta fragilidad en el proceso reproductivo se apoya además en estimaciones clínicas de embarazos reconocidos como pérdida gestacional, situación que se presenta en el 15% de todos los embarazos (10). En algunos estudios, algunos investigadores han estimado que un 78% de los embriones no son viables (3).

Esta experiencia convierte a la pareja afectada, cuando la situación se presenta, en foco importante de desesperación y de búsqueda algunas veces "mágica" de solución a este problema médico.

El estudio de la pareja con pérdida fetal repetida no es novedosa. Sin embargo, el advenimiento de la alta tecnología y de métodos de laboratorio sofisticados han permitido finalmente focalizar este trastorno desde múltiples ángulos y finalmente se han logrado éxitos importantes al lograr establecer modalidades de tratamiento para miles de pacientes que son afectadas por este problema de salud.

Es importante puntualizar la introducción del ultrasonido en la obstetricia, permitiendo cada vez y de manera acertada diagnósticos mas oportunos y correctos, así como el advenimiento de técnicas laboratoriales mediante determinación de anticuerpos séricos, entre otros de no menor importancia. Los rayos X en el estudio de malformaciones uterinas, y el inicio de la era de la laparoscopia, han ampliado el horizonte en el estudio de la pérdida fetal repetida.

Sin embargo, las consideraciones anteriores distan bastante de justificar el conocimiento acerca de la pérdida fetal repetida. La reproducción humana es en si derrochadora en los términos de gasto de energía celular y su funcionamiento: solamente

unos cuantos millones de gametos, de los millones producidos por una pareja, son utilizados para fines de procreación.

En la experiencia de la fertilización in vitro en humanos, demuestra que del 10% al 15% de los oocitos normales no son fertilizados, y que otro 10% al 15% fertilizan mas no se fijan o implantan (10). Ya comentado con anterioridad, cerca del 15% al 20% de los embarazos detectados por clinica resultan en abortos espontáneos antes de la semana 20 de gestación (2). Por lo tanto, un ovocito fecundado tiene como probabilidad el alcanzar la semana 20 de gestación un 60% (4). La pérdida fetal repetida, o la pérdida de dos o mas embarazos, definido ya con anterioridad, y cumpliendo el parámetro de que suceda antes de la semana 20 de gestación, se estima que ocurre del 0.04% al 1.0% de todas las parejas (5). En el estudio de la pérdida secuencial del embarazo se cita un riesgo del 13% de aborto espontáneo en una primigesta, con un notable incremento en el riesgo si la pareja ya ha experimentado una pérdida gestacional previa (6). Aunque la atribución hereditaria de "alguna" causa de aborto, el incremento en las estadísticas de la pérdida fetal repetida pudiera simplemente reflejar la intensidad mediante la cual se diagnostican los abortos subsecuentes (8,9).

La epidemiología clínica ofrece un acercamiento para analizar la fuerza de asociación en la investigación causa - efecto (9). Tales acercamientos se han utilizado para el análisis de los datos que sugieren una relación causa efecto entre las diversas causas de trastornos ginecológicos y la infertilidad (8, 9). Por lo tanto, la importancia capital de los aspectos epidemiológicos se encuentra fuera de todo cuestionamiento.

El progreso en este tópico continuará mientras el mejoramiento de los estándares de investigación epidemiología avancen (10, 11). Nuevas causas sospechosas de pérdida fetal repetida son evaluadas constantemente para reducir el número de causas no explicadas. Posiblemente, la frontera final para el entendimiento de la pérdida fetal repetida vendrá del área de la genética molecular.

CRITERIOS DE INCLINACION

Lógicamente, las mutaciones cromosomales pueden afectar adversamente la habilidad de llevar al término una gestación por diversos y múltiples mecanismos moleculares. Dichos mecanismos abarcan desde la implantación hasta el desarrollo y crecimiento feto-placentario, y las señales de iniciación del trabajo de parto. Los estudios que involucran a donantes de espermia así como donación de ovocitos en parejas con pérdida fetal repetida, iniciarán el esclarecimiento del papel de semejante concepto.

La finalidad del presente trabajo, sin embargo, no es únicamente analizar las causas genéticas. Existe una nutrida variedad de probables causas desencadenantes de la pérdida fetal repetida, propósito por el cual, se ha intencionado el estudio de causas anatómicas, infecciosas, psicósomáticas, hormonales, y autoinmunes entre otras. La orientación del presente trabajo, es la inclinación estadística en nuestro Hospital de las causas desencadenantes de la pérdida fetal repetida en la población derechohabiente.

MATERIAL DE INVESTIGACION

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron a las pacientes embarazadas con edad gestacional menor a 20 semanas y no embarazadas en edad reproductiva, comprendidas entre los 20 a 35 años de edad, con antecedente de pérdida fetal repetida de dos o más productos, registradas al ingreso del servicio de urgencias del Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Dr. Luis Castelazo Ayala", así como el registro de capitación de pacientes que ingresaron a consulta externa de los servicios de Medicina Reproductiva y Endocrinología, a través de la revisión de expedientes clínicos ya existentes y los de nuevo ingreso a los servicios mencionados.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión de dos pérdidas fetales previas, pacientes con embarazo mayor de 20 semanas, pacientes que voluntariamente abandonaron el protocolo de estudio, así como pacientes que voluntariamente rechazaron ser incluidas en el mismo, y pacientes fuera de las edades de 20 a 35 años.

Toda aquella paciente con diagnóstico de pérdida fetal repetida con antecedente de que dichas pérdidas fueran por abortos provocados.

MATERIAL DE INVESTIGACION

Se utilizaron los recursos de ultrasonografía, rayos X, y de laboratorio del Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Dr. Luis Castelazo Ayala".

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, prospectivo, longitudinal, observacional, en donde se estudiaron pacientes que ingresan al Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Dr. Luis Castelazo Ayala, con diagnóstico de pérdida fetal repetida y a través de los archivos clínicos de los servicios de Medicina Reproductiva y de Endocrinología.

Toda paciente que cumplió con los requisitos de inclusión fueron sometidas a historia clínica básica, exploración física completa y se estudiaron los siguientes factores:

- Factor inmunológico: determinación de anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipinas y anticuerpo lúpico.
- Factor infeccioso: determinación de laboratorio que incluyó biometría hemática, química sanguínea, exámen general de orina, urocultivo, exudado de secreción vaginal, determinación de VDRL, Chlamydia, Mycoplasma, Toxoplasma, Citomegalovirus y Rubéola.
- Factor uterino: en las mujeres no embarazadas se realizó histerosalpingografía y ultrasonografía pélvica en búsqueda de alteraciones anatómicas.
- Factor cervical: en las mujeres embarazadas se realizó ultrasonograma para determinar el diámetro del orificio cervical interno, diagnosticándose incompetencia istmico cervical cuando el reporte mostró un orificio cervical interno mayor de 18 mm.
- Factor hormonal o de fase lútea: se hizo el diagnóstico cuando en una sola determinación de progesterona en el día 21 en mujeres con ciclos regulares, fué menor de 8 ng/dl.
- Factor endocrino: se estudio mediante pruebas de funcionamiento tiroideo con la determinación sérica de TSH, T3 y T4.
- Factor genético: Se realizó cariotipo en la pareja.

- **Factor metabólico:** se determinaron glucosa sérica y/o curva de tolerancia a la glucosa , considerando los estándares normales habituales.
- **Factor masculino:** se realizaron espermatobioscopías directas a los esposos de las pacientes con intención de buscar alteraciones morfológicas y de motilidad espermática.

RESULTADOS

Se estudiaron 65 pacientes, las cuáles cumplieron con el requisito de dos pérdidas fetales previas o más, embarazadas antes o en la semana 20 de gestación, y pacientes no embarazadas que ingresan a los servicios de Medicina Reproductiva y Endocrinología de la consulta externa del Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Dr. Luis Castelazo Ayala", incluidas en el período comprendido del primero de diciembre de 1994 al 30 de noviembre de 1995.

El rango de edad de las pacientes variaron de 20 a 35 años, con una media de 27 años. Para el estudio epidemiológico se dividieron a las pacientes por grupos de edad.

El tiempo fertilidad de 2 a 5 años, con una media de 3 años. El tipo de infertilidad fue primaria en 41 pacientes (63%) y secundaria en 24 pacientes (37%).

Se realizaron espermotobioscopías directas solamente a 35 de los esposos de las 65 pacientes, correspondiendo un porcentaje del 53.8%, mostrando alteraciones tipo astenoteratozoospermia dos de las muestras (5.7%), oligozoospermia en cinco (14.2%), con el resto de las muestras normales (80%).

En el rubro de los antecedentes personales patológicos, una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES). Dos pacientes con antecedente de hipertensión arterial sistémica.

Dos pacientes (3%) presentaron positividad al VDRL, una de ellas, conocida previamente como paciente lúpica, y otra positiva a anticuerpos anticardiolipina, así como a anticuerpo lúpico.

En estas 65 pacientes, la población de pacientes con embarazo al momento de inclusión al protocolo fue de 12 pacientes (18.4%), con edades gestacionales desde las 8 hasta las 20 semanas, y 53 no embarazadas.

La histerosalpingografía, identificó a una paciente (1.5%) con defecto anatómico consistente en sinequias uterinas, y miomatosis uterina en once pacientes (16.9%), lo cual fue corroborado por ultrasonido.

En el grupo de las pacientes embarazadas (12), el ultrasonido no mostró evidencia de malformaciones fetales, sin embargo, en tres pacientes (4,6%) se documentó incompetencia istmico cervical.

Dentro de los factores endocrinos, se encontró hiperprolactinemia en 10 de éstas pacientes (15.3%). Las determinaciones de pruebas de funcionamiento tiroideo demostraron hipertiroidismo en una paciente, correspondiendo un 1.5%.

No se encontró Chlamydia ni Mycoplasma en ninguna de las pacientes.

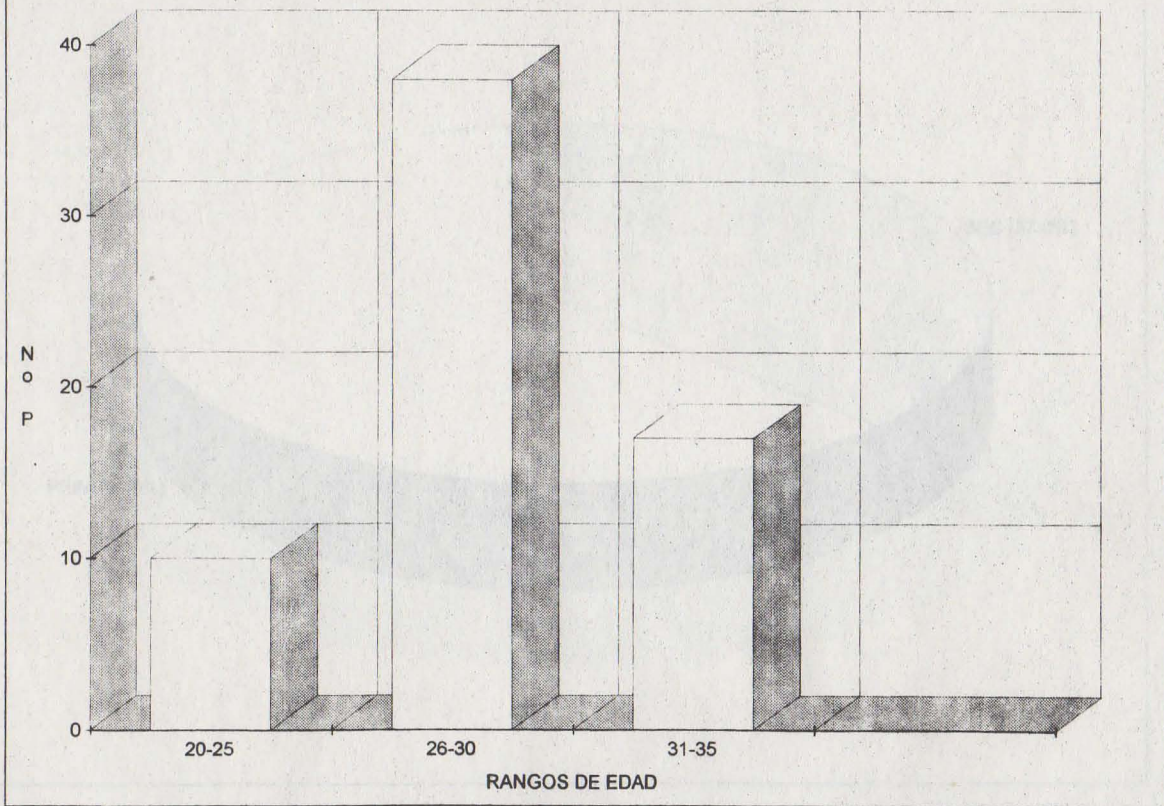
Se encontró anticuerpos antitoxoplasma IgM en siete de las pacientes (10.7%).

El estudio genético se realizó en tres pacientes, el cual fue encontrado normal.

No se encontró en ninguna de las pacientes deficiencia de fase lútea.

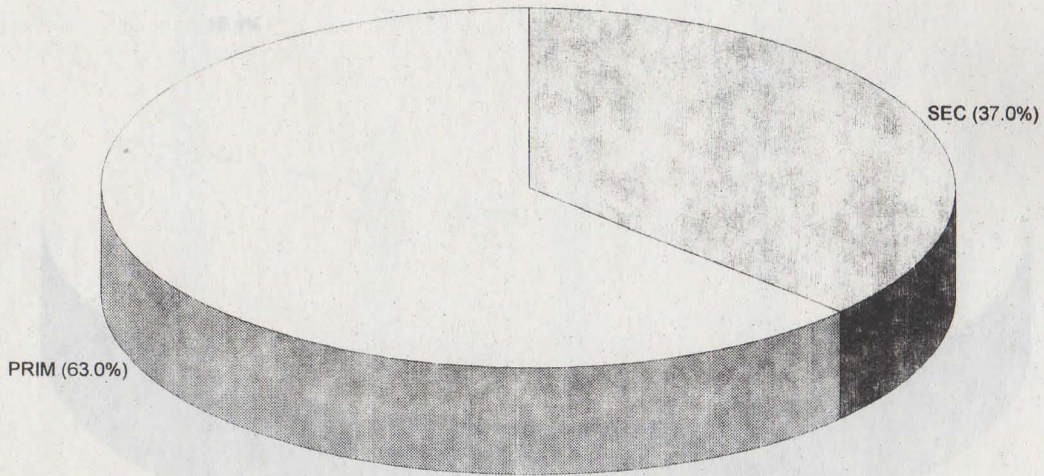
PACIENTES POR GRUPOS DE EDAD.

INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

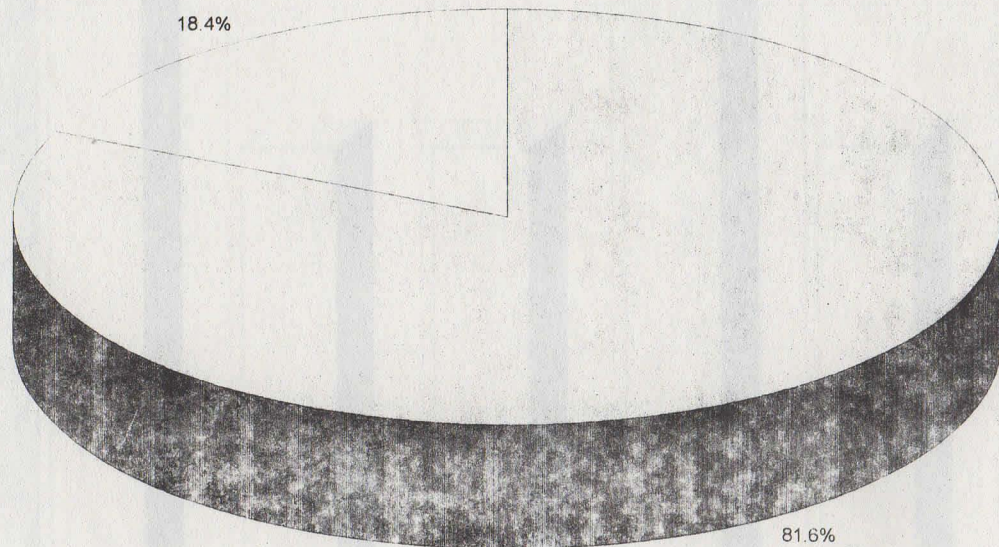


TIPO DE INFERTILIDAD

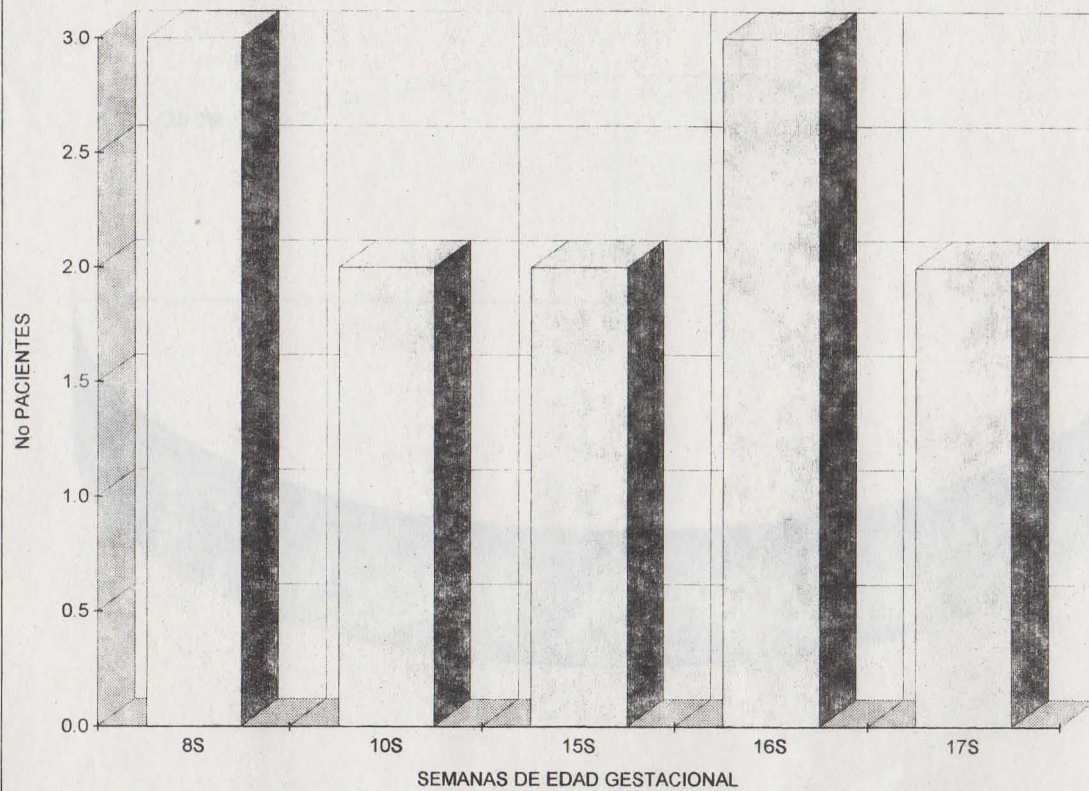
POBLACION DE PAISES EN DESARROLLO
ALTERNATIVAS DE SEGURO



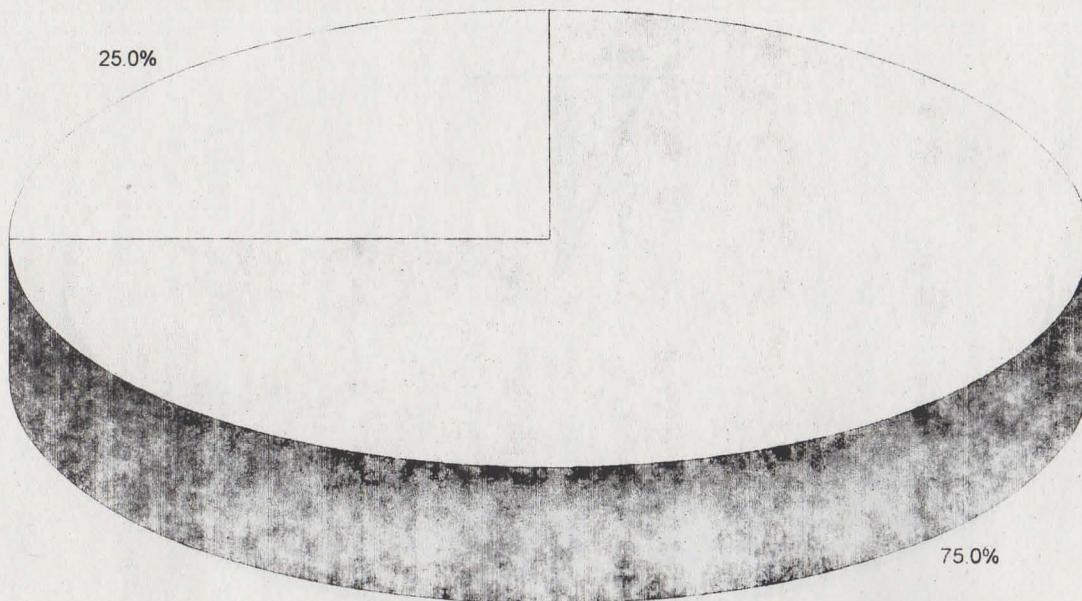
**POBLACION DE PACIENTES EMBARAZADAS
AL MOMENTO DEL ESTUDIO**



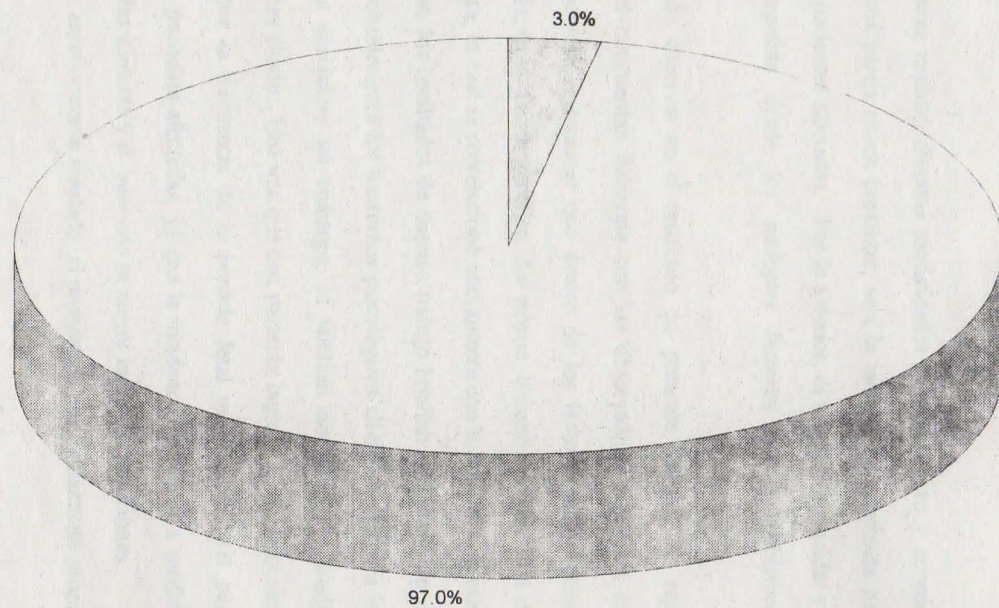
**EDAD GESTACIONAL
DE LAS PACIENTES EMBARAZADAS**



**PACIENTES CON INCOMPETENCIA
ITSMICO - CERVICAL**



ALTERACIONES INMUNOLOGICAS
PACIENTES CON LES 3%



DISCUSION Y CONCLUSIONES

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La pérdida fetal repetida es una patología que se presenta en un gran número de la población, cuyo diagnóstico y tratamiento es difícil, ya que moldea diversos tipos de etiología.

Esto nos plantea también diversas modalidades de tratamiento y acorde al tipo de infertilidad que una pareja pueda presentar, será la terapéutica empleada para el futuro obstétrico de las pacientes afectadas. Por lo anterior, es necesario dilucidar y enfocar a la pérdida fetal repetida desde los múltiples factores que probablemente pueden desencadenarla.

Como se pudo observar en el resultado del presente trabajo, los reportes de la literatura mundial concuerdan fielmente con los observados en nuestro estudio. Sin embargo, es meritorio mencionar que dentro de los factores que continúan sin una explicación amplia, es el factor genético. Así mismo, encontramos un 35% de casos con etiología idiopática, lo cual se correlacionó nuevamente con la literatura ya existente.

Definitivamente, los resultados de nuestro trabajo brindan también la oportunidad de visualizar que probablemente los trastornos psicológicos alteran de manera importante el resultado de una gestación; sin embargo, es también necesario el estudio profundo respecto a lo antes citado. Una vez que una paciente ingresa a un protocolo de estudio, es distinguible que la frecuencia de la pérdida fetal repetida es vital para el futuro obstétrico de las pacientes afectadas, ya que la incidencia es mayor a medida de que el número de pérdidas aumenta y el intervalo es menor entre las gestaciones.

De acuerdo a lo anteriormente señalado, el pronóstico es directamente proporcional a la causa.

En una Ciudad, como la Cd. de México, en donde las alteraciones ambientales son considerablemente desfavorables para el desarrollo de la vida cotidiana, muchas de las

interrogantes respecto a la pérdida fetal de repetición pudieran encontrar una respuesta adecuada desde el enfoque del macroambiente y de como este afecta de manera directa el desarrollo de una gestacion que pudiera, en otras latitudes de nuestro país, llegar probablemente al término.

Se hace notar que las alteraciones endocrinas tiroideas afectan la fertilidad de la pareja de manera importante, siendo estas pacientes blanco inobjetable de tratamiento con una alta probabilidad de éxito en el intento de conservación del embarazo deseado. En otro de los rubros alterados, se encuentran las pacientes con alteraciones de la progesterona, validamente anovulatorias, las cuáles, recibiendo tratamiento con inductores de ovulación, probablemente lleguen a lograr la anhelada gestación; sin embargo, es necesaria la vigilancia estrecha de estas pacientes, ya que el estudio especializado de deficiencias de cuerpo lúteo parecen iniciar desde el momento de la ovulación siendo importante entonces enfocar estudios para llegar a dilucidar si enteramente la deficiencia de cuerpo lúteo es preponderante en la fisiopatología de la pérdida fetal repetida.

Las alteraciones encontradas en las espermatobioscopías de 7 esposos de nuestro universo de pacientes estudiadas, reflejan la probabilidad de alteraciones cromosomales probablemente desde el momento de la fecundación.

Por ello, imperativo remarcar que probablemente el final de la frontera en el estudio epidemiológico de la pérdida fetal repetida se encuentra en el desarrollo de técnicas de determinaciones cromosomales, visualización específica de desórdenes del DNA y RNA, y mejoramiento del manejo de las complicaciones que desencadenan en las pacientes (incluyendo las psicológicas) expuestas a la pérdida fetal repetida.

Los avances tecnológicos en la medicina moderna han sido importantes para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de muchas afecciones de salud. La pérdida fetal repetida no esta exenta de ser favorecida por estos avances. El desarrollo de la imagenología, específicamente el ultrasonido, dentro de la obstetricia ha mejorado la

calidad de atención a las pacientes y desarrollado métodos invaluable de manejo terapéutico.

Actualmente, es posible detectar alteraciones en el huevo implantado desde etapas tempranas de la gestación, vaticinando un resultado adverso y lógico al desarrollo de este embarazo. Por ello, la pérdida fetal repetida es factor determinante de estudio, específicamente epidemiológico, y el apoyo tecnológico de la ultrasonografía parece ser determinante para ello.

Sin embargo, no se debe olvidar que el desarrollo de la metodología laboratorial, específicamente hormonal, inmunológico, y preponderantemente genético, deberá en un futuro cercano, ampliar horizontalmente tanto el diagnóstico oportuno y el tratamiento específico de la pérdida fetal repetida.

En México, la pérdida fetal repetida es un trastorno frecuente y por ello importante, ya que la viabilidad de que una pareja con infertilidad logre finalmente el deseado embarazo a término es determinante para el tratamiento oportuno.

La correcta visualización de los trastornos desencadenantes de la pérdida fetal repetida requiere de la evaluación directa de los mismos, correlacionando los hallazgos para el manejo de las alteraciones encontradas. En un gran porcentaje, el origen es enteramente desconocido; sin embargo, abarcar el estudio de las alteraciones genéticas parece ser el factor que lleve al cabal y total entendimiento de este padecimiento.

Encontramos alteraciones inmunológicas, endocrinas, infecciosas, que en determinado momento, son causas visiblemente lógicas de infertilidad.

Sin embargo, los defectos en la anatomía uterina posterior a maniobras quirúrgicas y de alteraciones en pacientes embarazadas con incompetencia istmico cervical, tratadas con cerclaje favorecen la respuesta en el origen etiológico y mejoran el pronóstico de la pérdida fetal repetida.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- **Candiani GB, Fedele L:** Recurrent espontaneous abortion: State of art and new horizon. *Acta Eur Fertil* 18:91, 1987.
- 2.- **Marc CM:** Recurrent abortion. In *Mischell DR Jr Davajan V (eds): Infertility, Contraception and Reproductive Endocrinology*, ed 2. Oradel, NJ, Medical Economics, 1986, pp 539 - 51.
- 3.- **Salat-Baroux J:** Recurrent espontaneous abortion. *Reprod Nutr Dev* 28:1555, 1988.
- 4.- **Wheeler JM:** The emperor (OR RATHER, HIS STATICIAN) has new clothes... *Fertil Steril* 53:220, 1990.
- 5.- **Naylor AF, Warburton D:** Sequential analysys of spontaneous abortion II: Collaborative study data show that gravidity determines a very substantial rise on risk. *Fertil Steril* 31:282, 1979.
- 6.- **Feinstein AR:** *Clinical epidemiology: The Architecture of clinical Research.* Philadelphia, WB Saunders, 1985, pp 39 - 52.
- 7.- **Wheeler JM:** Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 34:41, 1989.
- 8.- **Wheeler JM, Malinak LR:** Does mild endometriosis cause infertility? *Semin Reprod Endocrinol* 6: 239, 1988.
- 9.- **Wheeler JM, Malinak LR:** The association between endometriosis and spontaneous abortion: Selection bias vs. cause-effect relationship (abstract). In *programs and abstracts of the 37th Annual meeting of the Society Of Gynecologic Investigation*, St. Louis Missouri, Marc 14, 1990.
- 10.- **Hastaska H:** Recurrent miscarriage: Epidemiologic Factors, definitions and incidence; *Clin Obstet Gynecol* 37(3): 1994; 625.

- 11.- **Wheeler JM:** Epidemiologic Aspects of Recurrent Pregnancy Loss; *Inf Rep Med Clin North Am* 2(1); Jan. 1991. 1 - 17.
- 12.- **Parke AL:** Antiphospholipid antibody syndromes: *Rheum Dis Clin North Am* 15: 275, 1989.
- 13.- **Byrn FW, Gibson M:** Infectious causes of recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 29: 925, 1986.
- 14.- **Redman CW, Sargent IL:** Immunological disorders of human pregnancy. *Oxf Rev Reprod Biol* 8: 223, 1986.
- 15.- **Little B, Tenney B Jr:** Incompetent cervical os. *Clin Obstet Gynecol* 6: 423, 1963.
- 16.- **McDonald IA:** Cervical incompetence as a cause of spontaneous abortion. In Bennet MJ, Edmonds DK (eds): *Spontaneous abortion*. London, Blackwell Scientific, 1987, p 168.
- 17.- **Leridon H:** *Human Fertility*. Chicago, University Of Chicago Press, 1977.
- 18.- **Jarcho J:** Malformations of the uterus. *Am J Surg* 71: 106, 1946.
- 19.- **Exner T, Rickard KA, Kronenberg H:** A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioural patterns. *Br J Haematol* 40: 143, 1978.
- 20.- **Cowchock S, Dehoratius RD, Wapner RJ, et al:** Subclinical autoimmune disease and unexplained abortion. *Am J Obstet Gynecol* 150: 367, 1984.