



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POS GRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**ETIOLOGÍA DE LA PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE EN MUJERES
MENORES DE 35 AÑOS EN EL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NÚMERO 3 “DR. VÍCTOR MANUEL
ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA”**

TESIS

Para obtener el título de especialista en Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Dra. Isabel Suárez Zaragoza

Asesor:

Dr. Jesús Guillermo Pérez Fonseca

Número de Registro: R-2018-3504-006

Ciudad de México, Marzo de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 DE AUTORIZACIÓN

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dr. Juan Antonio García Bello
Jefe de División de Investigación en Salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dr. Jesús Guillermo Pérez Fonseca
Médico Especialista
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Investigador Responsable:

Dr. Jesús Guillermo Pérez Fonseca

Médico Adscrito al Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la UMAE HGO CMN La Raza.

Dirección: Avenida Vallejo esquina Antonio Valeriano s/n Colonia La Raza.

Delegación Azcapotzalco, Tel 57245900, Extensión 23719

Correo electrónico: consultorio.goip@gmail.com

Investigador Asociado

Dra. Isabel Suárez Zaragoza

Residente de 4º año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia.

Dirección: Avenida Vallejo esquina Antonio Valeriano s/n Colonia La Raza.

Delegación Azcapotzalco, Tel 57245900 Extensión 23179, 5527454741

Correo electrónico: i.suzi89@gmail.com

Lugar de la investigación:

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" México, Distrito Federal.

Dirección: Avenida Vallejo esquina Antonio Valeriano s/n Colonia La Raza.

Delegación Azcapotzalco.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3504** con número de registro **17 CI 09 002 136** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA .
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Martes, 20 de febrero de 2018.**

DR. JESUS GUILLERMO PEREZ FONSECA
P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ETIOLOGÍA DE LA PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE EN MUJERES MENORES DE 35 AÑOS EN EL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NÚMERO 3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A_U_T_O_R_I_Z_A_D_O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3504-006

ATENTAMENTE


ROSA MARÍA ARCE HERRERA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

RESUMEN	6
MARCO TEÓRICO.....	8
JUSTIFICACIÓN	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
VARIABLES	21
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	24
ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	25
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES.....	43
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS	47

RESUMEN:

ETIOLOGÍA DE LA PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE EN MUJERES MENORES DE 35 AÑOS EN EL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NÚMERO 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

Pérez- Fonseca JG*. Suárez- Zaragoza I.**

*Ginecólogo Obstetra, Especialidad en Biología de la Reproducción Humana, Médico Adscrito al Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la UMAE HGO CMN La Raza.

**Médico Residente de cuarto año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia UMAE HGO CMN La Raza.

Antecedentes: La pérdida gestacional recurrente se define como dos o más pérdidas consecutivas del embarazo antes de las 20 semanas de gestación. La incidencia es del 2%-5%, su etiología se ha relacionado con anomalías cromosómicas parentales, trastornos trombofílicos, anomalías estructurales uterinas, enfermedades autoinmunes, y otras, sin embargo, la mayoría de los casos han sido clasificados como idiopáticos.

Objetivo: Identificar las causas más frecuentes de la Pérdida Gestacional Recurrente en mujeres menores de 35 años en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana De una Unidad Médica De Alta Especialidad.

Diseño: Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos del archivo con diagnóstico de Pérdida Gestacional Recurrente. Se tomaron como variables edad, el número de abortos, cariotipo de los padres, valoración de la cavidad uterina, TSH y prolactina, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, obesidad, infecciones, alteraciones en el seminograma y los casos inexplicables. El análisis estadístico se realizó a través de medidas de tendencia central, dispersión, frecuencias y proporciones con el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

Resultados: En el 40.1% de las pacientes se encontró alterado el seminograma, 37.2% fueron hipotiroideas y 24.5% cursaron con hiperprolactinemia, las cuales fueron las causas más frecuentes, solo el 6.8% de nuestra población fue por causa idiopática.

Conclusiones: En este estudio se encontró como la causa más frecuente las alteraciones en el seminograma seguido del hipotiroidismo y la hiperprolactinemia con porcentajes mayores a los descritos en la literatura, será conveniente a futuro tomar en cuenta un grupo de pacientes sanas para valorar estas asociaciones de manera más precisa.

Palabras clave: Pérdida gestacional recurrente, cromosomopatía, Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, hipotiroidismo, hiperprolactinemia, malformaciones Müllerianas, incompetencia ístmicocervical, miomatosis uterina, síndrome de Asherman, seminograma.

MARCO TEÓRICO:

El aborto espontáneo es la complicación más común del embarazo y se define como la pérdida del embarazo antes de las 20 semanas de gestación, ocurre aproximadamente en un 15-25% de todos los embarazos, en contraste la pérdida gestacional recurrente es una patología de importancia creciente en la práctica clínica y se define como dos o más pérdidas consecutivas del embarazo antes de las 20 semanas de gestación (1,2). La incidencia de pérdida gestacional recurrente es del 2%-5% (2,3) y el riesgo de recurrencia incrementa con la edad materna y con el número de pérdidas sucesivas (3).

La pérdida gestacional recurrente ha sido directamente asociada con anomalías cromosómicas parentales, trastornos trombofílicos maternos y anomalías estructurales uterinas e indirectamente relacionado con enfermedades autoinmunes y anormalidades endocrinas, sin embargo, la mayoría de los casos han sido clasificados como idiopáticos (4).

En las mujeres de edad materna avanzada o mayores de 35 años se ha observado que tienen un aumento en la tasa de errores meióticos en el desarrollo de los ovocitos que conduce a un aumento en las aneuploidías embrionarias. La tasa de aborto entre las mujeres menores de 35 años de edad es del 14% en comparación con el 40% para mujeres mayores de 40 años (5,6). También es importante el intervalo entre cada pérdida ya que puede afectar los resultados de un siguiente embarazo, en estudios se ha observado que se debe tener al menos un intervalo entre cada embarazo de 3 a 6 meses (7).

Alteraciones genéticas

El riesgo de aborto esporádico entre las 6 y 12 semanas de gestación en mujeres menores de 35 años de edad es del 9% a 12%, el riesgo aumenta en las mujeres mayores de 35 años de edad debido a la mayor incidencia de trisomías (1,2). Se han señalado algunas anomalías genéticas como posibles responsables de pérdida gestacional recurrente (monogénicas, disomías uniparentales, trastornos multifactoriales, etc.) algunas anomalías monogénicas como la deficiencia de

glucosa 6 fosfato deshidrogenasa o la alfa talasemia se han asociado a mayores tasas de aborto espontáneo, sin embargo, las principales causas genéticas demostradas en la actualidad son realmente las cromosómicas (6). En la evaluación de las parejas con pérdida gestacional recurrente, a los padres se les debe realizar cariotipo con el fin de detectar anomalías cromosómicas, las más comunes son las translocaciones recíprocas y translocaciones Robertsonianas (1,6,8). Las anomalías genéticas pueden ser estructurales o derivadas de defectos únicos, en 3-5% de las parejas con abortos recurrentes uno de los padres porta con alguna anomalía estructural cromosómica, estudios han reportado que el 72% de las translocaciones recíprocas las portan las mujeres en comparación con un 61% en los hombres (4,9,10). En la mayoría de los casos el portador es asintomático sin embargo inducen la producción de células que contienen cantidades anormales de material genético y por lo tanto aumenta el riesgo de abortos espontáneos recurrentes (10,11). En general la mayor parte de las cromosomopatías causantes de aborto se originan de novo en los gametos o en los embriones por errores meióticos o mitóticos, aumentando la frecuencia conforme lo hace la edad, en alrededor de un 50-70% en los productos de los abortos pueden observarse alteraciones cromosómicas, las más frecuentes son las numéricas hasta en un 86%, estructurales en un 6% y otras como los mosaicismos en un 8%, dentro de las numéricas, las trisomías son las más habituales (52%), en especial la 15 y 16 seguidas de las poliploidías (21%) y la monosomía X (13%) las cuales son detectadas cuando se disponen de laboratorios de genética con técnicas moleculares (5).

Una vez que ha sido identificada alguna anomalía genética en alguno de los padres las opciones de tratamiento incluyen el consejo genético, la fertilización in vitro y el uso del diagnóstico genético preimplantacional para la transferencia de embriones no afectados, o el uso de gametos donantes (1,10,12).

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Entre el 5% y el 20% de los pacientes con pérdida gestacional recurrente tienen presencia de anticuerpos antifosfolípidos, aunque se ha reportado un rango entre

8% y 42% (1,6). Los anticuerpos implicados en este síndrome son el anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina, y anti- β 2 glicoproteína I (1,11). Se ha demostrado en estudios in-vitro que los complejos anticuerpos antifosfolípidos / β 2-glicoproteína -I inhiben la proliferación y la invasión del trofoblasto hacia las arterias espirales, inducen la apoptosis del sinciototrofoblasto, promueven la reducción en la síntesis y en la secreción de hormona gonadotrofina coriónica humana y activan la cascada del complemento en la interfase materno fetal resultando en la trombosis de la vasculatura uteroplacentaria (1,4,11). Se debe buscar la positividad de estos anticuerpos en el contexto de tres o más abortos antes de las 10 semanas o una pérdida en un feto morfológicamente normal después de las 10 semanas o bien en casos de preeclampsia severa o eclampsia antes de las 34 semanas de gestación (1,8). El uso de aspirina y heparina de bajo peso molecular reduce la tasa de aborto hasta en un 54% (8). En otras patologías autoinmunes a diferencia del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos no se ha demostrado que haya asociación con la pérdida gestacional recurrente por lo cual es importante descartar esta entidad como factor etiológico (13).

Factor anatómico

En una revisión sistemática se encontró que la prevalencia promedio de las alteraciones anatómicas en pacientes con pérdida gestacional recurrente varía del 1.8-37.6% (2,14), en la población general la prevalencia de las anomalías Mullerianas es del 6.7%, en la población infértil de 7.3% y en pacientes con pérdida gestacional recurrente del 16.7%(1,11 15,16). Una alta incidencia de pérdidas del embarazo ocurre en las pacientes con útero septado, útero bicorne y útero arcuato (1,2) de estas la más común es el útero septado con una prevalencia de hasta el 11.7% (14) la corrección de estos defectos tiene efectos benéficos en la tasa de nacidos vivos (1,12). Su diagnóstico se realiza a través de ultrasonido, sonohisterografía, histerosalpingografía, histeroscopia y laparoscopia (3,8,11).

Por otra parte, las pacientes con síndrome de Asherman, (presencia de adherencias intrauterinas posterior a eventos traumáticos en la cavidad uterina), están asociadas a pérdida gestacional recurrente y se ha encontrado una prevalencia de hasta el

9.6% (14). Los miomas uterinos en especial los de tipo submucoso depende de su tamaño y localización como etiología de la pérdida gestacional recurrente y se ha reportado una prevalencia del 0.5 al 2.6% (14,15).

La incompetencia istmicocervical es causa de abortos recurrentes del segundo trimestre, en el estudio realizado por Medrano et al., en 2016 reportan una prevalencia del 16% (14) pero la prevalencia a nivel mundial se desconoce, se caracteriza por la incapacidad del cuello uterino para mantener un embarazo hasta el periodo considerado de término el embarazo, el diagnóstico es clínico en pacientes con historia de abortos o partos prematuros repetidos, sin actividad uterina significativa durante el segundo trimestre y ante el antecedente de ruptura espontánea de membranas o dilatación cervical indolora, otras pruebas que nos ayudan al diagnóstico son una longitud cervical menor a 25 mm mediante evaluaciones ecográficas entre las 16 y 22 semanas o bien mediante un test de Palmer positivo que consiste en el paso sin dificultad a través del orificio cervical interno con un dilatador Hegar número 8 (11).

Factores hormonales

Se considera que el valor normal de TSH es de 2.5 mIU / L y valores mayores se consideran por arriba del rango normal, (1,8) en recientes estudios se encontró que 2% de las pacientes con pérdida gestacional recurrente son hipotiroideas (2).

La hiperprolactinemia se ha asociado a pérdida gestacional recurrente a través de alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario resultando en una alteración de la foliculogénesis, en la maduración de los ovocitos y en una fase lútea corta (1), en estudios se ha encontrado que esta se encuentra elevada en 2.5% de las pacientes (2) y que la normalización de los niveles con agonistas de la dopamina mejora los resultados en los siguientes embarazos (1, 17).

Infecciones

Las infecciones vaginales se han asociado con resultados desalentadores durante el embarazo incluyendo el aborto, el parto prematuro y la ruptura prematura de membranas (18). La prevalencia durante el embarazo es de 15,6% y el 32,5% (19).

Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominus, Clamidia, Listeria monocytogenes, Toxoplasma gondii, rubéola, citomegalovirus, herpes virus y otros patógenos se han identificado con más frecuencia en la vagina y el cuello uterino de cultivos y sangre de mujeres con abortos espontáneos (1,3). Los cultivos vaginales deben considerarse como prueba de detección en las pacientes con historia de abortos. Estudios recientes han mostraron que las mujeres con infecciones vaginales durante el embarazo aumentan al triple el riesgo de aborto espontáneo en comparación con las mujeres sin infecciones (19). En caso de que la paciente se encuentre con infecciones bacterianas el tratamiento reduce las tasas de abortos (8,19).

Factores masculinos

El riesgo de aborto en las parejas aumenta cuando la edad del hombre es de 40 años o más (11). La aneuploidía de los espermatozoides y la fragmentación del ADN han sido estudiados en parejas con pérdida recurrente del embarazo, y estos se ven con más frecuencia en edad paterna avanzada (1), se ha encontrado que este daño en el DNA del espermatozoide resulta en un pobre desarrollo del blastocisto, fracaso en la implantación y finalmente en la pérdida del embarazo (20). En estudios se han encontrado anomalías cromosómicas en 15,2% de los hombres con azoospermia (8) y se asocia con la alteración de los parámetros espermáticos como la disminución de la motilidad, morfología y concentración espermática (20).

Trombofilias

La trombofilia es definida como una tendencia hacia la trombosis, son un grupo de desórdenes protrombóticos hereditarios o adquiridos, entre las hereditarias se incluyen la resistencia a la activación de la proteína C, mutación del factor V de Leiden, deficiencia de la proteína S, C, antitrombina III, mutación de la protrombina y la hiperhomocisteinemia (1,2,4,11); la mutación del factor V de Leiden es la más estudiada en relación a complicaciones en el embarazo, y está fuertemente asociado a pérdidas recurrentes durante el segundo y tercer trimestre, preeclampsia

y restricción del crecimiento intrauterino (4). El mecanismo exacto por la cual las trombofilias causan pérdida del embarazo es desconocido, se ha asociado a un efecto negativo en la función y el crecimiento del trofoblasto (4) y se asocia a mayor riesgo de trombosis ya sea en forma de tromboembolismo venoso, trombosis cerebral (21).

Obesidad

Las mujeres con índice de masa corporal mayor a 30 kg/m² tienen cuatro veces más riesgo de abortos recurrentes (3,4) es probable que la presencia de resistencia a la insulina y la asociación con el síndrome de ovarios poliquísticos en las mujeres obesas contribuya a este riesgo, sin embargo en estudios se ha identificado como un factor de riesgo independiente ya que las pacientes obesas tienen mayor frecuencia de abortos euploides (22), en el estudio por Lo, W. et al., en 2012 reportaron que las pacientes obesas con historial de aborto recurrente tienen hasta 73% de riesgo de otro aborto (23), por lo cual la disminución de peso debe ser considerada como primera opción en mujeres con este problema (3,23).

Síndrome de ovarios poliquísticos

Se sabe que el síndrome de ovarios poliquísticos está asociado con un aumento de riesgo de abortos del primer trimestre en un 20 a 50%, sin embargo, la fisiopatología se desconoce, en algunos estudios muestran que la resistencia a la insulina se encuentra en 40-50% de las pacientes obesas (4) y que además contribuyen la hiperinsulinemia e hiperandrogenemia a esta patología (11).

Pérdida gestacional recurrente idiopática

En el 50% al 75% de las parejas con pérdida gestacional recurrente no se identifica ningún factor causal aparente (1,6) sin embargo deben descartarse cualquier otro factor etiológico ya que se ha observado que las pacientes tienden a tener pérdidas recurrentes en la misma edad gestacional (24), como posibles causas se han planteado factores psicológicos ya que las pacientes son más propensas a sufrir depresión, ira, ansiedad y sentimientos de culpa, entre otros el estilo de vida, estrés, el medio ambiente, el tabaquismo, drogas, cafeína y alcohol son considerados

como factores de riesgo (1,11), sin embargo estas pacientes tienen un buen pronóstico ya que hasta el 75% de ellas logran el embarazo mientras más jóvenes sean y al no contar con alguna patología subyacente (25).

JUSTIFICACIÓN

La pérdida gestacional recurrente es de mal pronóstico para embarazos futuros, las parejas con pérdida gestacional recurrente tendrán solo el 50-60% de éxito global en su siguiente embarazo no tratado, el riesgo de tener un aborto espontáneo es de aproximadamente 15% y este riesgo aumenta a 26% después de dos pérdidas clínicas de embarazo, 32% después de tres y 40% después de cuatro pérdidas de embarazo espontáneas consecutivas, lo cual sugiere un papel muy importante en identificar las principales causas de la misma y así brindar un tratamiento adecuado.

A la fecha no se cuenta con investigaciones realizadas en la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecoobstetricia Numero 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza que muestren información sobre la etiología de la pérdida gestacional recurrente en las pacientes menores de 35 años. Ya que la causa más frecuente de pérdida gestacional recurrente en las mujeres mayor de 35 años está asociada a distintas anomalías cromosómica parentales, creemos que es un área de oportunidad investigar cuáles son las causas más frecuentes en mujeres por debajo de esa edad.

Este estudio aportó datos importantes en cuanto a la etiología de la pérdida gestacional recurrente en este rango de edad y permitió comparar los resultados con lo reportado en la literatura nacional e internacional para contribuir a establecer estrategias de identificación y tratamiento de estas parejas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pérdida gestacional recurrente afecta del 2 al 5 % de las parejas. Las series descritas indican que las principales causas de esta patología son anomalías cromosómicas parentales, edad, trastornos trombofílicos, anomalías estructurales uterinas, enfermedades autoinmunes y anormalidades endocrinas, sin embargo, la mayoría de los casos han sido clasificados como idiopáticos.

La Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecoobstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza, al ser un sitio de concentración y al contar con el servicio de Biología de la reproducción donde se aceptan aproximadamente 500 pacientes anuales para su estudio se atiende con mayor frecuencia a pacientes con perdida gestacional recurrente en este rango de edad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las causas más frecuentes de la Pérdida Gestacional Recurrente en mujeres menores de 35 años en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana y cuál es la frecuencia con que se presentan?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

Identificar las causas más frecuentes de la Pérdida Gestacional Recurrente en mujeres menores de 35 años en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana De la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecoobstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de enero 2015 a diciembre 2016 y medir la frecuencia con que se presentan.

Objetivos específicos

Identificar las causas más frecuentes de la Pérdida Gestacional Recurrente en mujeres menores de 35 años en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana De la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecoobstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de enero 2015 a diciembre 2016.

Medir la frecuencia con que se presentan las causas más frecuentes de la Pérdida Gestacional Recurrente en mujeres menores de 35 años en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana De la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecoobstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de enero 2015 a diciembre 2016.

Objetivos secundarios

En mujeres menores de 35 años con Pérdida Gestacional Recurrente en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana De la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecoobstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de enero 2015 a diciembre 2016:

Identificar las causas más frecuentes de la Pérdida Gestacional Recurrente

Determinar cuál es la edad más frecuente de las pacientes con pérdida gestacional recurrente.

Determinar el número de pérdidas del embarazo.

Medir la frecuencia de las anomalías cromosómicas parentales.

Medir la frecuencia del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Medir la frecuencia de hipotiroidismo.

Medir la frecuencia de la hiperprolactinemia.

Medir la frecuencia de malformaciones Müllerianas.

Medir la frecuencia de la incompetencia istmicocervical.

Medir la frecuencia de Miomatosis uterina

Medir la frecuencia de síndrome de Asherman.

Medir la frecuencia de la obesidad.

Medir la frecuencia de las infecciones vaginales

Medir la frecuencia de las alteraciones en el seminograma

Medir la frecuencia de los casos que han sido clasificados como idiopáticos

HIPÓTESIS Al menos un 50% de las pacientes menores de 35 años con Pérdida Gestacional Recurrente en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana De la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecoobstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de enero 2015 a diciembre 2016 tendrán una causa identificable.

MATERIAL Y METODOS

Universo de trabajo: Mujeres menores de 35 años con diagnóstico de pérdida gestacional recurrente en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana De la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecoobstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de enero 2015 a diciembre 2016

Características del lugar donde se realizará el estudio: Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecoobstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza servicio de Biología de la Reproducción Humana. Área de influencia: Delegación norte del DF y Estado de México del IMSS.

Diseño del estudio:

- 1) Por la maniobra del investigador: **Observacional**
- 2) Por el momento en que se produjo la información para el estudio:
Retrospectivo
- 3) Por el número de veces que se va a medir las variables de interés:
Transversal.
- 4) Por el uso de la información que se obtenga: **Descriptivo**

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión

Registros clínicos de pacientes atendidas por el Servicio de Biología de la Reproducción Humana De la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecoobstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de enero 2015 a diciembre 2016 que cumplieron las siguientes características:

- Mujeres menores de 35 años de edad.
- Mujeres con antecedente perdida gestacional recurrente.
- Qué la paciente y su pareja cuenten con cariotipo.
- Mujeres que cuenten con histerosalpingografía e histeroscopia.
- Mujeres que cuenten con estudios de prolactina y TSH.
- Mujeres que cuenten con ultrasonido con cervicometría o test de Palmer.
- Mujeres que cuenten con determinación de anticuerpos antifosfolípidos
- Parejas que cuenten con seminograma.
- Mujeres que cuenten con registro de índice de masa corporal

- Registros clínicos completos.

Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Toda vez que se va a incluir a TODAS las mujeres que cumplan con los criterios de selección, no se requiere cálculo de tamaño de muestra.

VARIABLES:

Variables De Interés:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento (26).	Años cumplidos registrados en el expediente clínico en la nota de ingreso	Cuantitativa	Discreta (Años)
Número de abortos previos	Definido como la pérdida de la gestación menor de 20 semanas (1).	Será el número de pérdidas gestacionales previas referido en la nota de ingreso del expediente clínico.	Cuantitativa	Discreta (Número de abortos previos)
Cromosomopatías	Alteración en la composición cromosómica de un individuo ya sea en el número o en la estructura de los cromosomas (10).	Se considerará positivo cuando alguna nota del expediente así lo consigne. Solo se incluirá a pacientes que cuenten con cariotipo de la pareja.	Cualitativa	Nominal dicotómica 0= ausente 1= presente
SAAF(síndrome de anticuerpos antifosfolípidos)	Constituye una enfermedad protrombótica, autoinmune y sistémica, que se caracteriza por la asociación de trombosis vascular venosa y/o arterial, pérdida gestacional recurrente, a menudo acompañado de trombocitopenia leve a moderada y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, anticoagulante lúpico o anti-B2 glucoproteína 1) (1).	Se considerará positivo cuando alguna nota del expediente así lo consigne.	Cualitativa	Nominal dicotómica 0= ausente 1= presente
Hipotiroidismo (Concentraciones de TSH).	Enfermedad endocrina causada por una inadecuada acción de las hormonas tiroideas, por disminución en la síntesis y secreción de estas y ocasionalmente por resistencia periférica a las hormonas tiroideas. Se divide en primario, originado por falla en la glándula	Se considerará positivo cuando algún valor de TSH sea mayor de 2.5 mIU/L según los resultados del expediente.	Cuantitativa	Continua

	tiroides, y de origen secundario o central, por deficiencia en TSH, debido a alteraciones hipotalámicas o hipofisarias (27).			
Hiperprolactinemia (Concentraciones de prolactina).	Elevación persistente de los niveles circulantes de prolactina por arriba del nivel superior normal, habitualmente 25 ng/mL (17).	Se considerará positivo cuando algún valor de prolactina sea mayor de 25 ng/mL según los resultados del expediente.	Cuantitativa	Continua
Malformaciones Müllerianas	Grupo de patologías congénitas que se originan por un defecto del desarrollo, fusión o canalización de los conductos de Müller en la etapa embrionaria (16).	Se asignará el tipo de anomalía que este descrita en cualquier nota del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal 0= ausente 1=agenesia e hipoplasia 2= útero unicorne 3= útero didelfo 4= útero bicorne 5= útero septado 6= útero arcuato
Incompetencia ístmicocervical	Incapacidad del cuello uterino para mantener un embarazo, se diagnóstica con una longitud cervical menor a 25 mm mediante evaluaciones ecográficas entre las 16 y 22 semanas o bien mediante un test de Palmer positivo que consiste en el paso sin dificultad a través del orificio cervical interno con un dilatador Hegar número 8(11).	Se considerará positivo cuando alguna nota del expediente así lo consigne.	Cualitativa	Nominal dicotómica 0= ausente 1= presente
Miomatosis uterina	Tumores benignos del músculo liso del útero, de tamaño variable, son dependientes de estrógeno y progesterona. (4,14)	Se asignará el tipo de mioma que este descrito en cualquier nota del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal 0= ausente 1= subserosos 2= submucosos 3= intramurales
Síndrome de Asherman	Anomalía uterina adquirida caracterizada por la existencia de adherencias intrauterinas. Etiológicamente, se asocia a trauma quirúrgico (14).	Se considerará positivo cuando alguna nota del expediente así lo consigne	Cualitativa	Nominal dicotómica 0= ausente 1= presente

Obesidad (Grado)	Enfermedad sistémica, crónica, progresiva y multifactorial que se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa. Un índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m ² determina obesidad (23).	Se asignará el grado de obesidad que este descrito en cualquier nota del expediente clínico.	Cualitativa	Ordinal 0= IMC < 30 kg/m ² 1= 30-34.9 kg/m ² 2= 35-39.9 kg/m ² 3= > 40 kg/m ²
Infecciones vaginales	Inflamación de la mucosa vaginal, cuya causa generalmente se debe a infecciones por hongos, bacterias o protozoarios o bien por crecimiento excesivo de organismos anaeróbicos y pérdida de lactobacilos, perdiendo su acidez vaginal incrementándose el pH >4.5. Se caracteriza por uno o más de los siguientes signos y síntomas: aumento en la cantidad de la secreción vaginal (flujo), prurito, ardor, irritación, disuria, dispareunia y fetidez o mal olor vaginal (19).	Se considerarán positivas cuando el cultivo de exudado vaginal de su ingreso según el expediente.	Cualitativa	Nominal dicotómica 0= sin infecciones 1= con infecciones
Seminograma	Análisis del semen que indica el estado funcional de la secreción exocrina de las glándulas sexuales masculinas, y que orienta sobre patologías del sistema genital masculino. Los valores de referencia están establecidos según los criterios de la OMS 2010 (20).	Se considerará que el seminograma es anormal cuando se encuentra alterado alguno de los siguientes valores: Licuefacción total a los 60 minutos pH > 7.2 Volumen >1.5 mL Concentración espermática >15 millones/mL Concentración total >39 millones Motilidad total >40% Motilidad progresiva >32% Viabilidad >58%	Cualitativa	Nominal dicotómica 0= normal 1= anormal

		Formas normales >4% Leucocitos <1 millón /mL		
Pérdida gestacional recurrente idiopática	Se define cuando no se identifica ningún factor causal aparente de las pérdidas gestacionales (25).	Se considerará así cuando según el expediente clínico no se encuentre alguna causa de la enfermedad.	Cualitativa	Nominal dicotómica 0= con causa demostrada 1= sin causa demostrada

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Posterior a la aprobación del protocolo, la Doctora Isabel Suárez Zaragoza realizó la revisión de expedientes de las pacientes menores de 35 años de edad con el antecedente de 2 o más pérdidas de embarazos atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción en el Archivo Clínico de la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecoobstetricia Numero 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza, hospital de tercer nivel en el Instituto Mexicano del Seguro Social de enero 2015 a diciembre 2016, la evaluación incluyó el cariotipo de los padres, positividad a anticuerpos antifosfolípidos, TSH, prolactina, alteraciones de la cavidad uterina ,incompetencia itsmicocervical, infecciones, obesidad, alteraciones en el seminograma. Las pacientes se clasificaron como pérdida gestacional recurrente inexplicable si los resultados de la evaluación fueron negativos.

La información se recolectó en base a los datos requeridos de acuerdo a la hoja de recolección (Anexo 1).

El análisis estadístico se realizó a través de medidas de tendencia central, dispersión, frecuencias y proporciones. Para el manejo de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN:

- De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se trató de una investigación sin riesgo. NO se realizó en población vulnerable.
- Los procedimientos se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.
- Se propuso al Comité de Ética en Investigación que no requiriera carta de consentimiento informado ya que es un estudio de registros clínicos en el que se guardó la confidencialidad de las personas que se incluyeron en este trabajo de investigación. Se agregó formato de Consentimiento Informado, el hacer acudir a las participantes a firmar el Consentimiento Informado no imposibilitó la realización de este protocolo (Anexo 2).
- Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad. Toda vez que es una investigación sin riesgo y que si bien es cierto no hay beneficio para las participantes, se generó conocimiento útil para entender la enfermedad y el balance riesgo/beneficio fue favorable.
- Para garantizar la confidencialidad de la información ni las hojas de colección de datos ni las bases de datos tuvieron información que ayudara a identificar a las participantes, sino sólo números de Folio. Una libreta con los datos personales de cada folio se conservó por el investigador principal en una gaveta bajo llave. Lo mismo aplicó al difundir los resultados.
- Proceso para la obtención del consentimiento informado: se propuso no requiera consentimiento informado.
- Selección a los potenciales participantes: Se incluyó a todas las mujeres que cumplieron con los criterios de selección en el tiempo referido.
- Otorgamiento a los sujetos los beneficios que puedan identificarse al finalizar el estudio: No aplica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: ETIOLOGÍA DE LA PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE EN MUJERES MENORES DE 35 AÑOS EN EL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NÚMERO 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

Actividad	MAYO-JUNIO 2017	JULIO-AGOSTO 2017	SEPTIEMBRE- OCTUBRE 2017	NOVIEMBRE- DICIEMBRE 2017	ENERO 2018	FEBRERO 2018
Investigación bibliográfica	*****					
Elaboración del proyecto		*****	*****	*****		
Presentación al comité local de investigación					*****	
Recolección de datos					*****	
Análisis de los resultados						*****
Reporte de resultados						*****
Entrega de la tesis						*****
Envío a publicación						*****

RESULTADOS

El presente estudio fue realizado con base en el protocolo presentado al comité de investigación y ética de la unidad médica de alta especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional la Raza. Terminándose las correcciones en enero de 2018, posteriormente se inició la parte operativa en el mismo mes con la recolección propia de los datos en el servicio de Biología de la Reproducción. Se ingresaron al estudio 115 pacientes, no obstante, en 13 de ellas no se encontraron completos los expedientes por lo cual tuvieron que ser eliminadas para el análisis final, concluyendo con una N total de 102 sujetos.

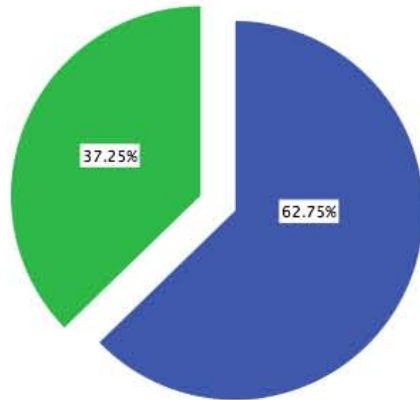
Entre las características generales de la población se tiene que el 85.3% de los abortos de las pacientes con pérdida gestacional recurrente se encontraron en el primer trimestre, el 45.1% de las pacientes tuvieron dos abortos.

Tabla 1: Características descriptivas de la Población.			
Variable	Frecuencia	Porcentaje %	IC 95%
Trimestre			
1er trimestre	87	85,3	(77.93 - 92.65)
2do trimestre	15	14,7	(7.34 - 22.06)
Número de abortos			
2 abortos	46	45,1	(34.95 - 55.24)
3 abortos	42	41,2	(31.52 - 51.21)
>4 abortos	14	13,7	(6.55 - 20.89)

El 37.2% de las pacientes fueron hipotiroideas y el 24.5% cursaron con hiperprolactinemia, con respecto al índice de masa corporal en 51.9% de las pacientes se encontró un índice de masa corporal normal, solo 15.6% de las pacientes cursaron con obesidad grado I.

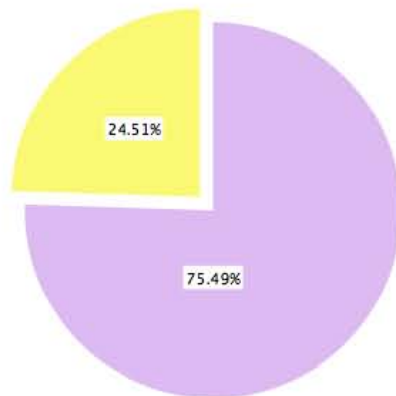
Porcentaje de pacientes con alteraciones en la TSH y pérdida gestacional recurrente en el servicio de Biología de la Reproducción

Hipotiroidismo
Eutiroidismo
Hipotiroidismo



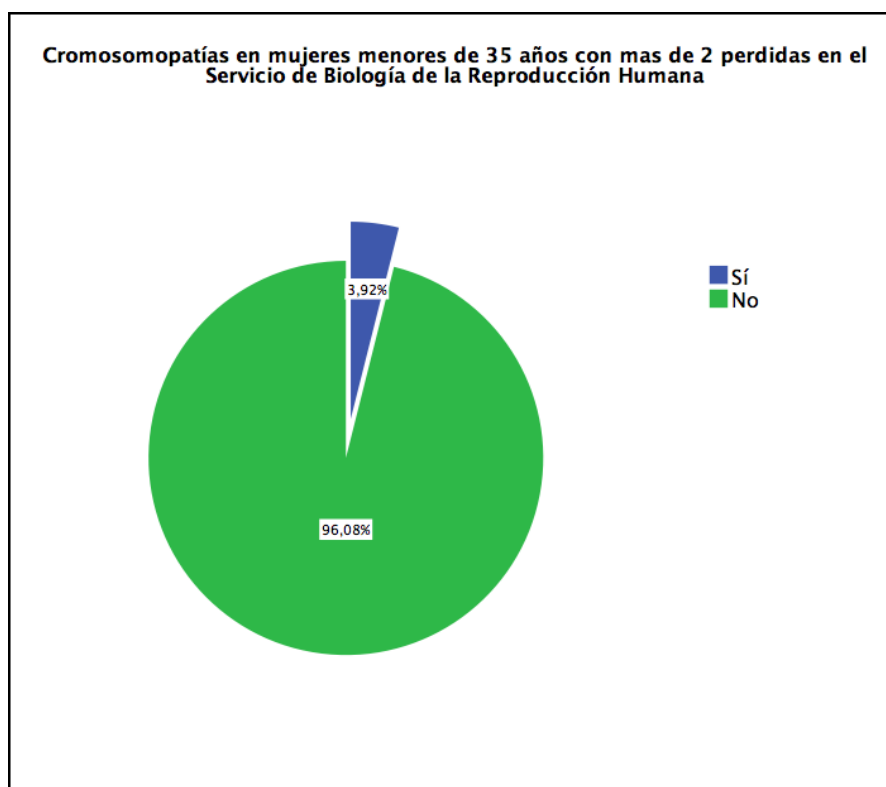
Porcentaje de pacientes con alteraciones en la prolactina y pérdida gestacional recurrente en el servicio de Biología de la Reproducción

Hiperprolactinemia
Normoprolactinemia
Hiperprolactinemia

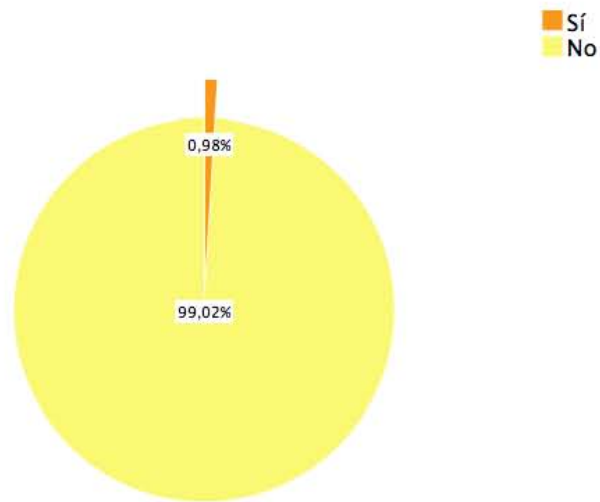


Características descriptivas de la Población.			
Variable	Frecuencia	Porcentaje %	IC 95%
IMC			
Normal	53	51.96	(41.77 - 62.14)
Sobrepeso	33	32,35	(22.78 - 41.92)
Obesidad clase I	16	15,68	(8.13 - 23.23)

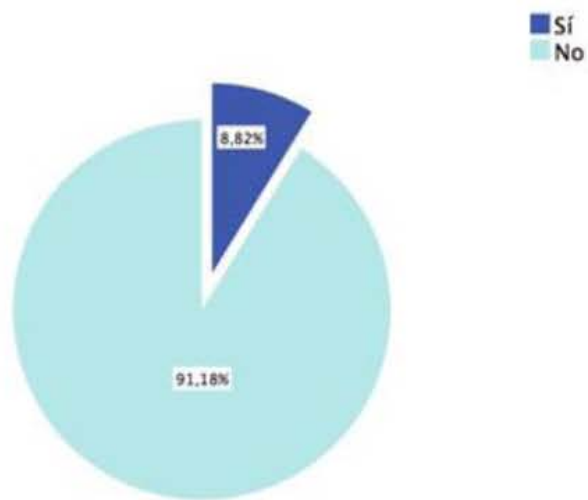
Con respecto al cariotipo de las 102 parejas en el 96 % no se encontraron alteraciones. Sólo en el 1% de las pacientes se encontró síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y en el 8.8% de las mujeres estudiadas se encontraron malformaciones Mülllerianas, de las cuales 77.7 % correspondieron a útero septado.

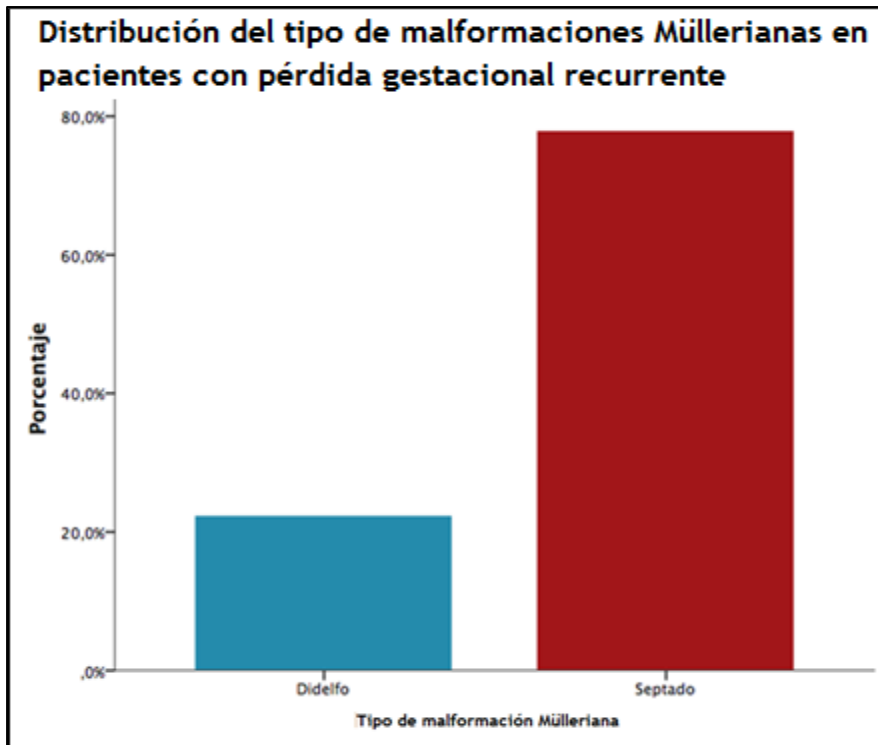


Porcentaje de mujeres menores de 35 años con Síndrome de anticuerpos Antifosfolípidos y más de 2 pérdidas en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana

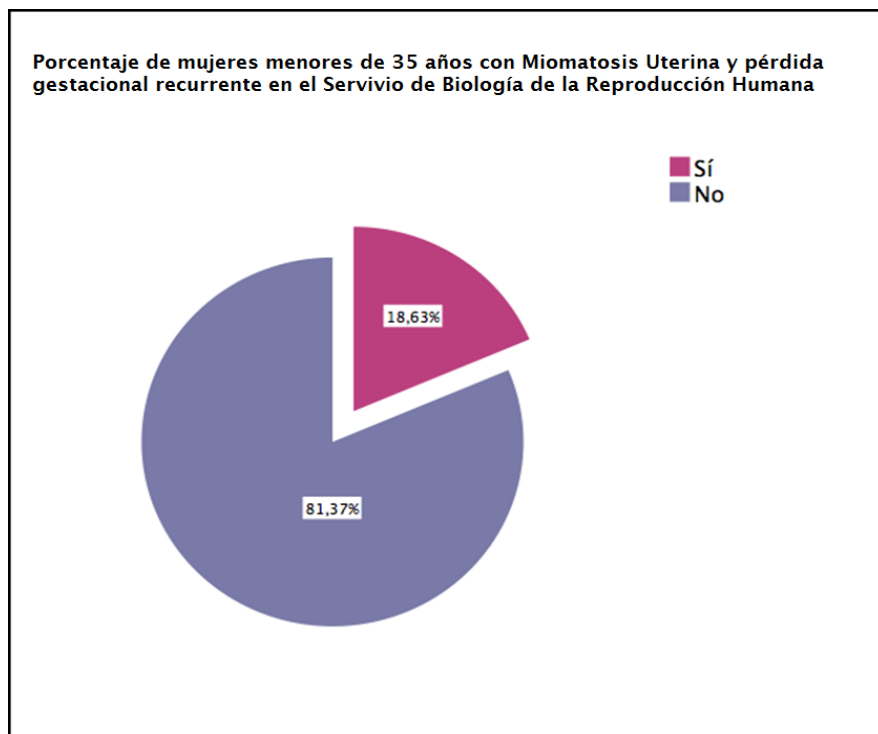


Porcentaje de mujeres menores de 35 años con Malformaciones Múllerianas y más de 2 pérdidas en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana





Con respecto a la Miomatosis uterina el 18.6% de las pacientes la presentaron, la más frecuente fue la de tipo intramural con el 68.4%, en 13.7% de las pacientes estudiadas se encontró incompetencia itsmicocervical, de las cuales 7.1% se presentaron en el primer trimestre y 92.9% en el segundo trimestre.



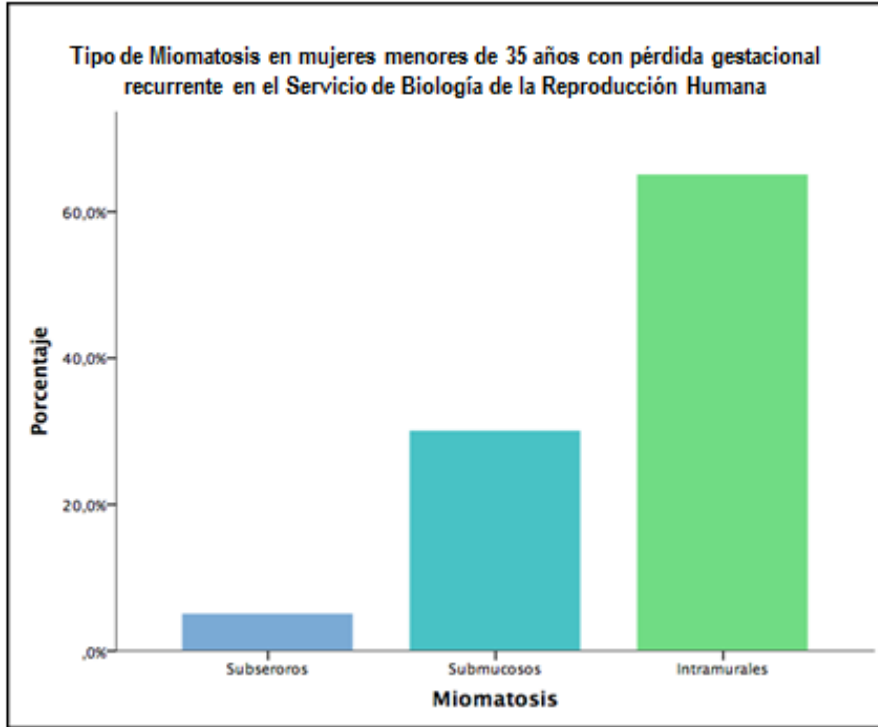
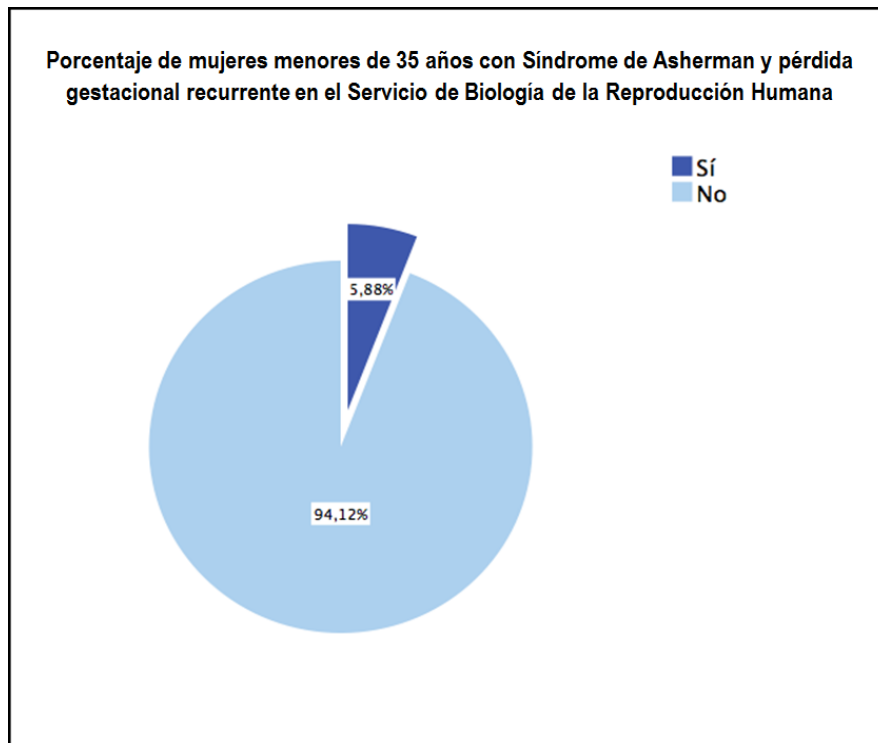
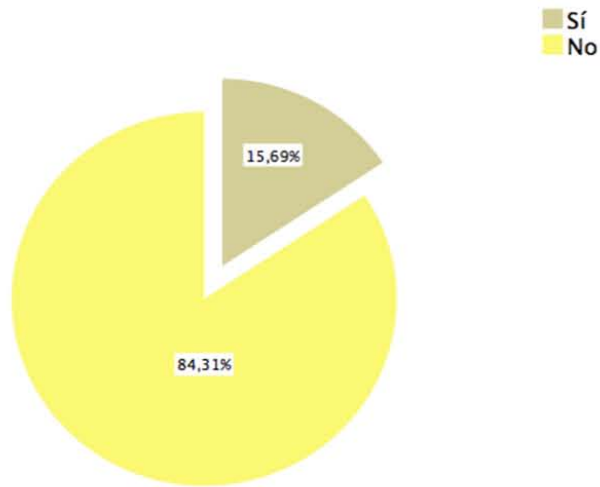


Tabla 2: Incompetencia itsmicocervical por trimestre			
	Incompetencia Itsmicocervical		Total
	Sí	No	
1er trimestre	1 7.1%	86 97.7%	87 85.3%
2do trimestre	13 92.9%	2 2.3%	15 14.7%
Total	14	88	102

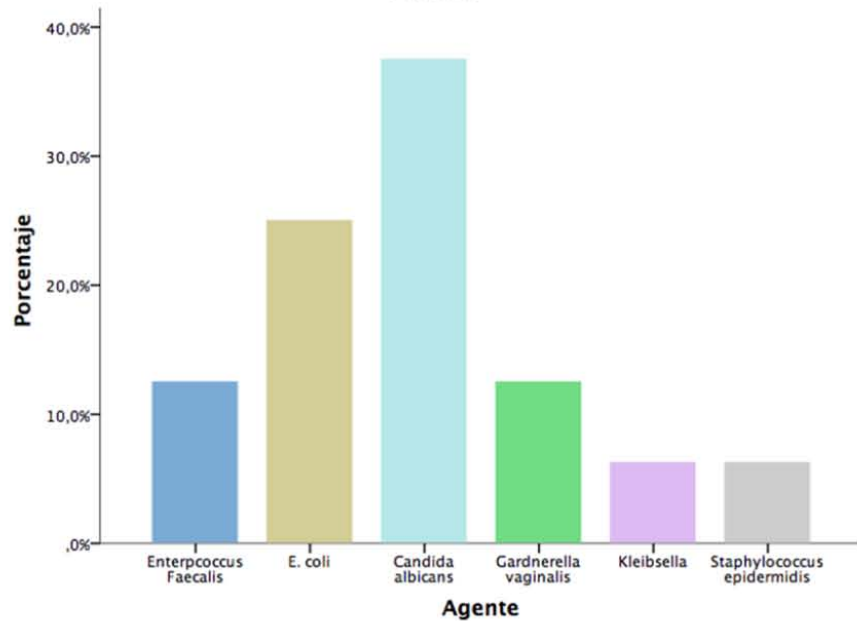
El porcentaje de las pacientes con síndrome de Asherman fue del 5.8%. El 15.6% tuvo infección vaginal, de las cuales el agente infeccioso más común fue *Cándida albicans* con 37.5% seguido de *E. Coli* con un 25%.



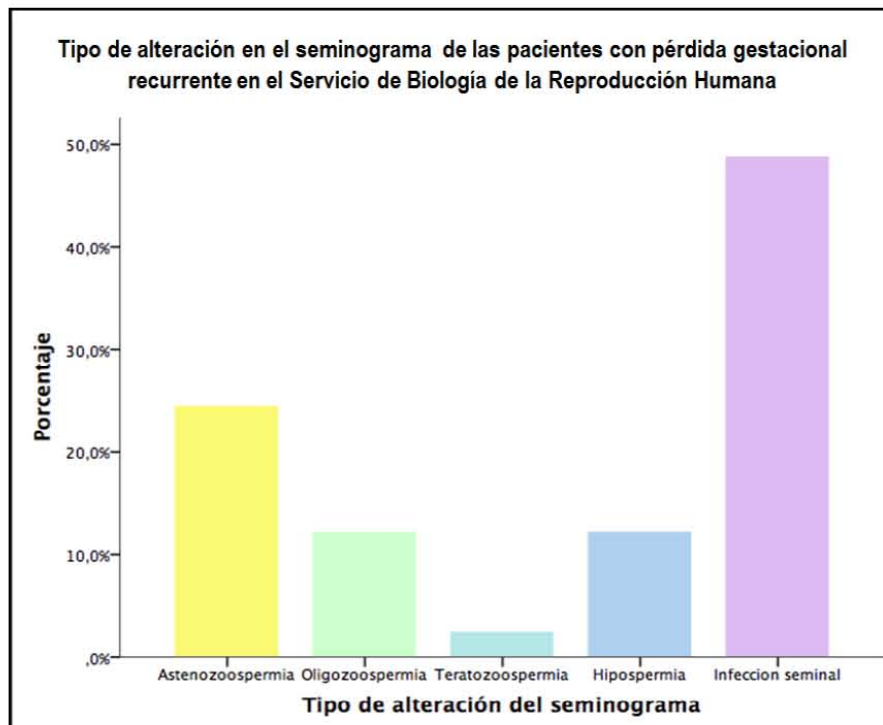
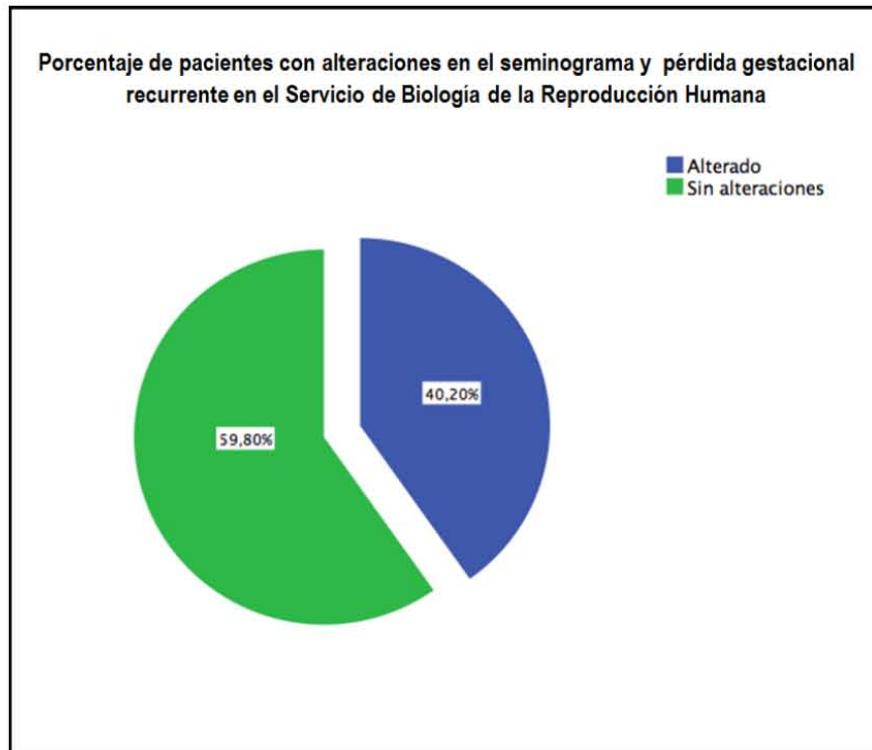
Porcentaje de mujeres menores de 35 años con Infección Vaginal y pérdida gestacional recurrente en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana

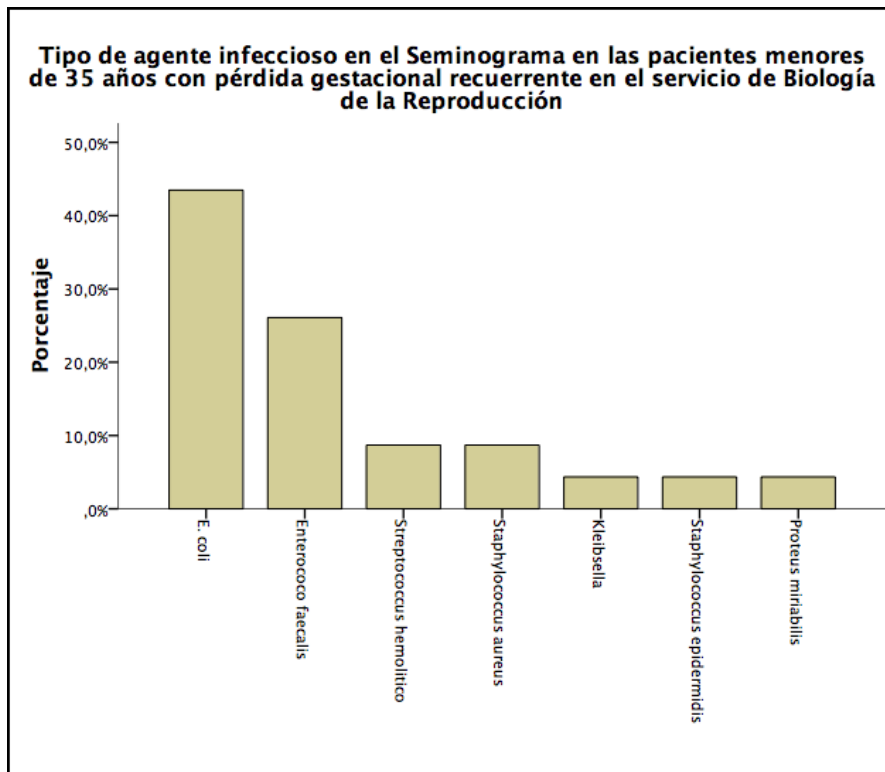


Tipo de agente en las infecciones vaginales de mujeres menores de 35 años con pérdida gestacional recurrente en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana

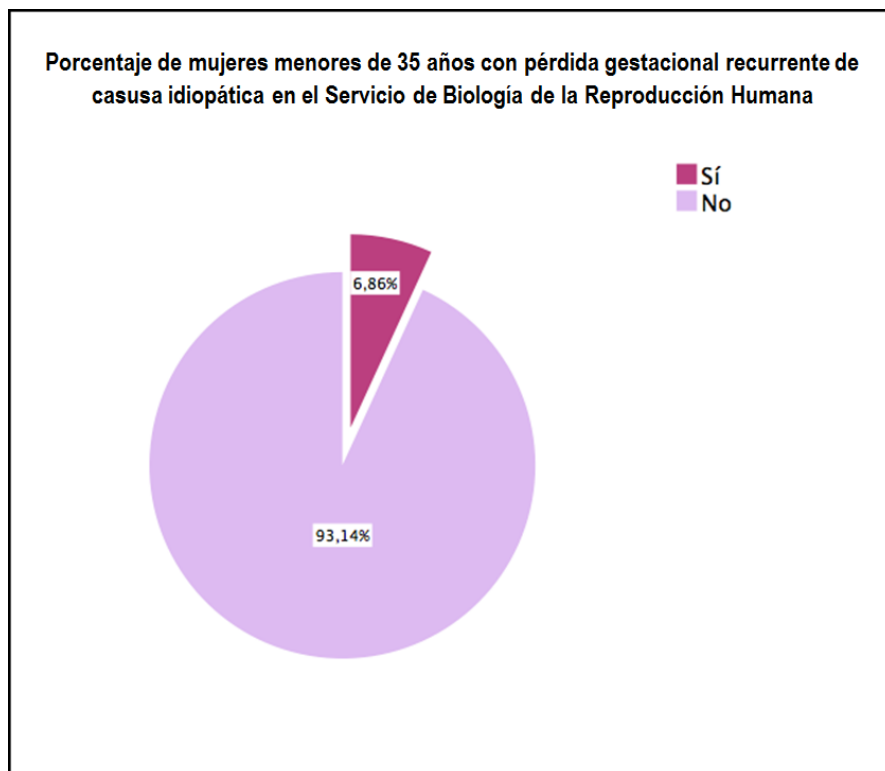


Se encontró alterado el seminograma en un 40.1% de las pacientes, para este la alteración más común fue la infección seminal con un 56.1% seguido de la astenozoospermia con un 24.3%, el agente infeccioso más común fue: *E. Coli* en un 43.4%, seguido de *Enterococcus faecalis* con un 26 %.



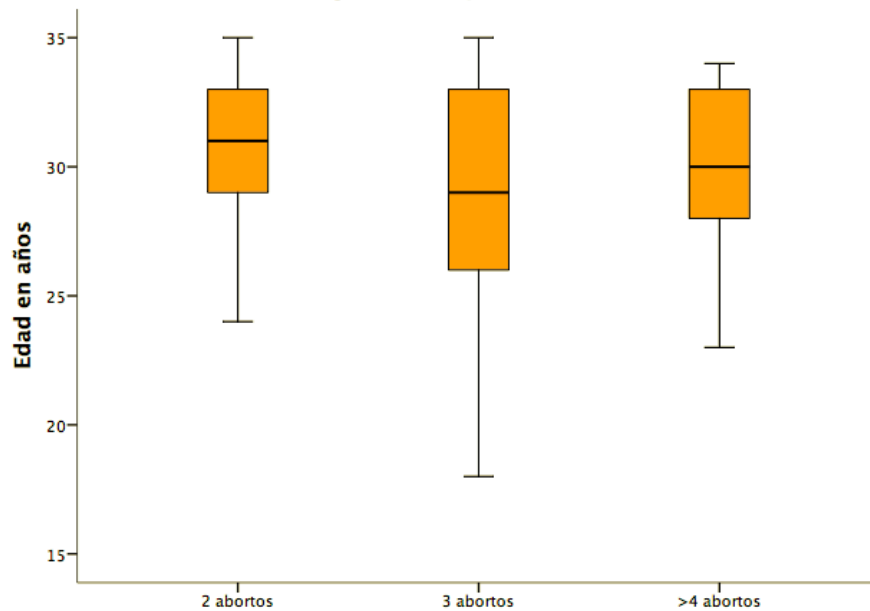


Finalmente, solo se encontraron 6.8% en nuestra población por causa idiopática, ya que hasta en un 93.1% se encontró causa.



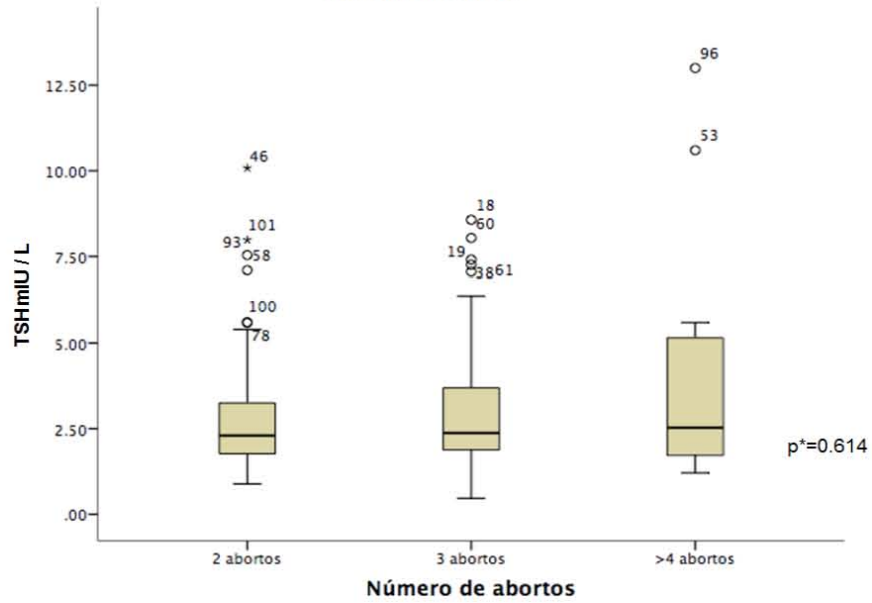
Referente a las variables cuantitativas exploradas, una vez aplicadas las debidas pruebas estadísticas de normalidad, encontramos que todas ellas cumplían con una distribución no normal. De acuerdo a la edad se obtuvo que la mediana fue de 31 años, un percentil 25 (P25) de 27.75 y un percentil 75 (P75) de 33, referente al número de abortos la mediana fue de 3, P25 de 2 y P75 de 3.

Medianas para la edad agrupados por numero de abortos en las mujeres menores de 35 años con pérdida gestacionla recurrente en el servicio de Biología de la Reproducción.



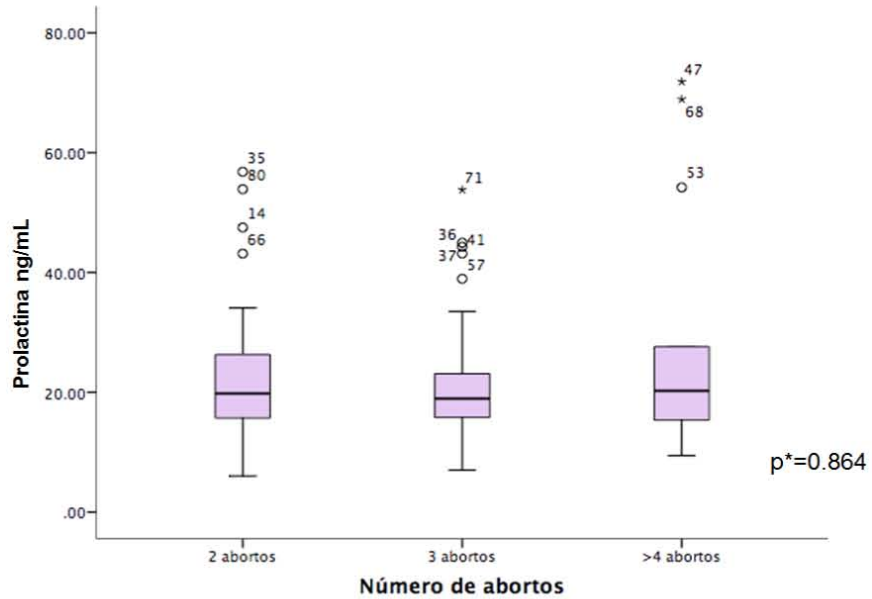
Referente a la TSH encontramos que la mediana en la población fue de 2.3 mIU/L con un intervalo intercuartilar de 12.53 mIU/L, P25 de 1.8 mIU /L y P75 de 3.51 mIU/L, así mismo para la prolactina encontramos una mediana de 19.15 ng/mL con un intervalo intercuartilar de 65.82 ng/mL, P25 de 15.67 ng/mL y P75 de 25.1 ng/mL, por ultimo referente al IMC tenemos que la median fue de 24.8 kg/m2, con un intervalo intercuartilar de 17.77, P25 de 23.27 kg/m2 y P75 de 27.92 kg/m2.

Niveles de TSH agrupados por número de abortos en mujeres menores de 35 años y pérdida gestacional recurrente en el servicio de Biología de la Reproducción.



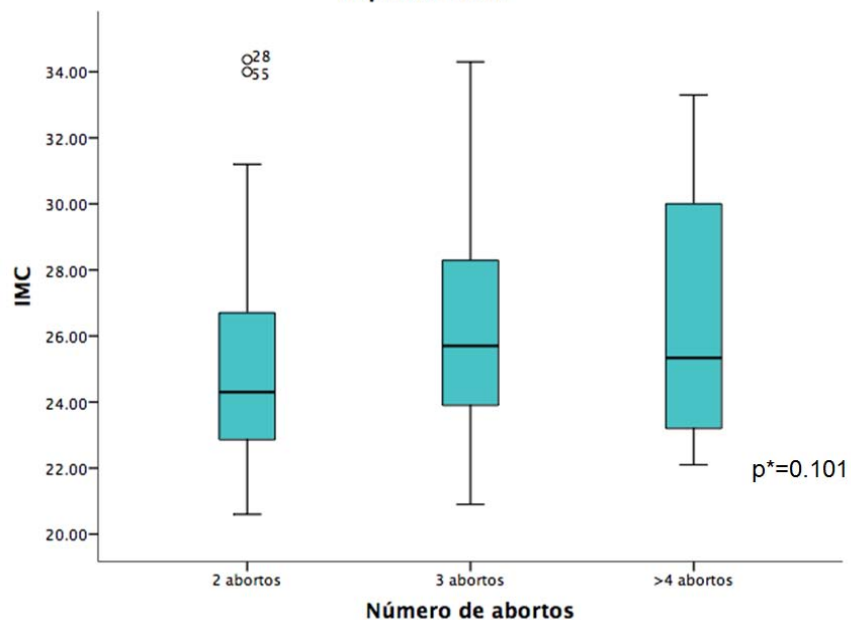
*Test para diferencia de medianas Kruskal & Wallis

Niveles de prolactina agrupados por número de abortos en mujeres menores de 35 años y pérdida gestacional recurrente en el servicio de Biología de la Reproducción.



*Test para diferencia de medianas Kruskal & Wallis

IMC agrupado por número de abortos en las mujeres menores de 35 años y pérdida gestacional recurrente en el servicio de Biología de la Reproducción.



*Test para diferencia de medianas Kruskal & Wallis

Tabla 3 : Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Mediana	Rango	Percentiles Percentil 25 -75		p*
Edad	102	30	3.67	18	35	31	17	27.75	33	<0.05
Numero de abortos	102	2.76	1.036	2	10	3	8	2	3	<0.05
TSH	102	3.1759	2.31465	0.47	13	2.3	12.53	1.8	3.51	<0.05
Prolactina	102	22.9839	12.33013	6.02	71.84	19.15	65.82	15.675	25.1	<0.05
IMC	102	25.8952	3.40554	20.6	34.37	24.8	13.77	23.275	27.925	<0.05

*Test de normalidad Kolmogorov-Smirnov

DISCUSIÓN:

Con base en los objetivos planteados para este estudio y una vez explorados los datos encontrados pudimos hacer la caracterización de las mujeres menores de 35 años que tuvieron pérdida gestacional recurrente y asistieron a consulta del servicio de Biología de la Reproducción de la unidad médica de alta especialidad Hospital de Ginecoobstetricia N° 3 “ Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza, con un total de 102 mujeres estudiadas, la causa más frecuente de pérdida gestacional recurrente en nuestro estudio fue la alteración en el seminograma con un 40.19%, según *Jeve Y et al* (8) refieren que la pérdida gestacional recurrente se asocia con la alteración en los parámetros espermáticos en un 15.2% sin embargo ellos toman en cuenta la edad del sujeto, variable que no fue medida en nuestro estudio, por lo que creemos que esta es una variable confusora que puede aportar mayor información desde el punto de vista metodológico y explicar la causalidad del evento, no obstante esta variable no se obtuvo por factibilidad y logística. Por otro lado la alteración más frecuente fue la infección seminal, adjudicándole el 56.10%, los agentes más frecuentes fueron *E.coli* y *Enterococcus faecalis*, esto nos da una guía sugestiva para el tratamiento e identificación adecuada y oportuna de las parejas, dado que al dar tratamientos adecuados podremos mejorar las condiciones y pronósticos de nuestras pacientes, así mismo nos da un panorama en el contexto de autocuidado y medidas de higiene básica y personal, por lo que instaurar programas pequeños en este rubro podría mejorar considerablemente las condiciones de los pacientes y repercutir en los resultados reproductivos.

Nuestra segunda causa más frecuente fue el hipotiroidismo representando un 37.25%, en este rubro encontramos diferencias con otras revisiones como *The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine* (1) quienes reportan esta causa en un 2% con valores de THS por arriba de 2.5 mIU/L, valor bajo el cual situamos nuestro corte, nuestro máximo valor fue de 13 mIU/L, sin embargo al momento de agruparlos por número de abortos y comparar las medianas de los mismos, no encontramos diferencias significativas en los grupos.

Todo lo anterior, creemos, tiene relación con un sesgo de selección, mismo ocasionado por el tipo de población y características de la unidad donde se realizó el estudio: dado que es una unidad de tercer nivel y este tipo de patologías y alteración son más prevalentes que en una población ordinaria, por lo tanto, este tipo de sesgos sobre estimarán los efectos. Así mismo nos permite guiarnos para identificar oportunamente estos pacientes, ya que es una enfermedad tratable y al ser controlada contribuirá de manera positiva a la mejora del pronóstico reproductivo.

Con respecto a peso en la literatura Lo W *et al* (23), han reportado que la pérdida gestacional recurrente está mayormente asociada a la obesidad con IMC mayores a 30 kg/m² no obstante en nuestro estudio el sobrepeso fue el más frecuente, esto puede ser explicado por el tipo de población en el cual fue reportada dado que los sujetos estudiados por Lo W *et al* fueron ingleses y esto pudo haberse afectado por el tipo de dieta y características propias de la población. Como hallazgo al realizar la comparación del número de abortos con las medias de IMC en las pacientes con sobrepeso no encontramos diferencias.

La siguiente variable a explorar fue la hiperprolactinemia la cual se encontró con una proporción de 24.51%, para la cual se tomó un valor de corte de 25 ng/ml propuesto por Hirahara F *et al* (17), comparada con la literatura revisada que fue de 2.5% por Christiansen OB *et al* (2) este fenómeno puede ser explicado de la misma manera que el de la TSH, dadas los criterios de selección y el lugar donde se realizó el estudio. Al momento de realizar la comparación de las medianas y agruparlas por el número de abortos, no encontramos diferencias significativas entre las medianas de los grupos, sin embargo, el reconocimiento adecuado y oportuno en las variaciones de este parámetro hormonal y establecer una normalización mejorará los resultados de los siguientes embarazos.

Con respecto a la miomatosis uterina el porcentaje encontrado fue de 18.62% el cual comparada con el 2.6% reportada por Medrano *et al* (14), el mayor porcentaje

de la Miomatosis es de tipo intramural comparados con lo ya reportado que refieren son los submucosos.

Las malformaciones Müllarianas en las pacientes con perdida gestacional recurrente es del 16.7% *Saravelos SH et al (15)*, en nuestro estudio solo encontramos el 8.82%, la literatura comenta que el útero septado es el más prevalente con un 11.7% así mismo en nuestro estudio continuamos en la misma tendencia no obstante más prevalente con 77.78%.

Las infecciones vaginales fue una variable con la cual mantuvimos la mejor consistencia dado que los reportes realizados por *Allsworth JE et al (19)*, reporta presencia de infección vaginal del 15% al 32% y nosotros reportamos un porcentaje muy similar de 15.68%. El agente más común para nosotros fue *Cándida albicans* y *E.coli*, por lo tanto, al hacer una detección oportuna y brindar un tratamiento adecuado podemos reducir las tasas de aborto.

Medrano et al (14) reporta una prevalencia en México del 16% de incompetencia itsmicocervical, con el cual mantenemos consistencia (13.72%) y también está relacionado con el trimestre, dado que la mayor prevalencia de aborto se da en el segundo trimestre del embarazo. Identificando adecuadamente estas pacientes, podemos brindar el tratamiento adecuado como el cerclaje y evitar abortos.

La literatura comenta que las cromosomopatías son más comunes en mujeres mayores de 35 años (5), nuestras pacientes son menores a esta edad, por lo tanto, esto explica el bajo porcentaje de estas alteraciones con un solo 3.92%.

CONCLUSIONES:

Con los datos obtenidos en este estudio se encontró como la causa más frecuente de pérdida gestacional recurrente las alteraciones en el seminograma seguido del hipotiroidismo y la hiperprolactinemia con porcentajes mayores a los descritos en la literatura, por lo cual será conveniente a futuro tomar en cuenta un grupo de pacientes sanas sin pérdida gestacional recurrente y valorar estas asociaciones de manera individual ya que la totalidad de nuestras pacientes ya tenían el diagnóstico y la mayoría tuvo causa multifactorial.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fert Steril* 2012;98:1103–11.
2. Christiansen OB, Andersen AM, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fert Steril* 2005; 83:821–839.
3. Jauniaux E, Farquharson R, Christiansen OB, et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21: 2216–2222.
4. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2005; 17:591–597.
5. Marquard K, Westphal LM, Milki AA, et al. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril* 2010; 94:1473–1477.
6. Toth, B, Jeschke U, Rogenhofer N, et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *Journal of Reproductive Immunology* 2010; 85:25-32.
7. Roberts CL, Algert CS, Ford JB, et al. Association between interpregnancy interval and the risk of recurrent loss after a midtrimester loss. *Hum Reprod* 2016; 12:2834-2840.
8. Jevé Y, Davies W. Evidence based management of recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2014; 7:159–169.
9. Boogaard E, Hermens R, Franssen A, et al. Recurrent miscarriage: do professionals adhere to their guidelines. *Hum Reprod* 2013; 28:2898–2904.
10. Kacprzak M, Chrzanowska M, Skoczylas B, et al. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekol Pol* 2016; 87:722–726.
11. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline 2011.
12. Diagnóstico y Tratamiento del Aborto Espontáneo y manejo inicial de Aborto Recurrente. México: Secretaria de Salud 2009.

13. Hefler K, Walch KI, Hefler L, et al. Serologic markers of autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2017; 77:1-4.
14. Medrano F, Enríquez MM, Reyes E. Prevalencia de las alteraciones anatómicas uterinas en mujeres mexicanas con pérdida gestacional recurrente. *Gac Med Mex*. 2016; 152:163-166.
15. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008; 14:415-429.
16. Meléndez J, Fuentes A. Estado actual de la clasificación, diagnóstico y tratamiento de las malformaciones müllerianas. *Ginecol Obstet Mex* 2013; 81:34-46.
17. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998; 70:246–252.
18. İşik G, Demirezen S, Dönmez HG, et al. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses. *J Cytol*. 2016; 33:135–140.
19. Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 2007;109:114–120.
20. Brahem S, Mehdi M, Landolsi H, et al. Semen Parameters and Sperm DNA Fragmentation as Causes of Recurrent Pregnancy Loss. *Urology* 2011; 78:792–796.
21. Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, et al. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case–control study. *Hum Reprod* 2005; 6:1729–1732.
22. Sugiura-Ogasawara M. Recurrent pregnancy loss and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29:489-497.
23. Lo W, Rai R, Hameed A, et al. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Journal of Family & Community Medicine* 2012;19: 167–171.

24. Heuser C, Dalton J, MacPherson C, et al. Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:343-345.
25. Sotirios H, Saravelos, Tin-Chiu Li. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? *Hum Reprod* 2012; 27:1882–1886.
26. Real Academia Española. (2001). *Diccionario de la lengua española* (22. Ed). Madrid España.
27. Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. México Instituto Mexicano del Seguro Social 2016.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

ETIOLOGÍA DE LA PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE EN MUJERES MENORES DE 35 AÑOS EN EL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NÚMERO 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

Folio

Edad de la paciente en años:

Número de abortos		
Cromosomopatía	Ausente =0	Presente =1
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	Ausente =0	Presente= 1
Hipotiroidismo	Valor de Tsh en mIU/L	
Prolactina	Valor de prolactina en ng/ml	
Malformaciones Mülllerianas	Ausente =0	1=agenesia e hipoplasia 2= útero unicorne 3= útero didelfo 4= útero bicorne 5= útero septado 6= útero arcuato
Incompetencia itsmicocervical	Ausente =0	Presente= 1
Miomatosis uterina	Ausente =0	1= subserosos 2= submucosos 3= intramurales
Síndrome de Asherman	Ausente =0	Presente= 1
Obesidad	Sin obesidad=0	1= 30-34.9 kg/m ² 2= 35-39.9 kg/m ² 3= > 40 kg/m ²

Infecciones vaginales	Sin infecciones =0	Con infecciones=1
Seminograma	Normal=0	Alterado=1
Pérdida gestacional recurrente idiopática	0= con causa demostrada	1= sin causa demostrada

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	ETIOLOGÍA DE LA PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE EN MUJERES MENORES DE 35 AÑOS EN EL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NÚMERO 3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"						
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA						
Lugar y fecha:	CIUDAD DE MEXICO A ____ DE _____ DEL 2018						
Número de registro:							
Justificación y objetivo del estudio:	El objetivo del estudio es identificar las causas más frecuentes de pérdida repetida del embarazo en las mujeres del servicio de Biología de la Reproducción de esta Unidad. Esperamos que con la información que recabemos y el conocimiento que generemos otros médicos puedan usar métodos de tratamiento enfocados a estas causas específicas para evitar las pérdidas en otras mujeres con el mismo problema.						
Procedimientos:	Solamente vamos a recabar datos de su historial médico de esta Unidad.						
Posibles riesgos y molestias:	Toda vez que vamos a ser muy cuidadosos de que sus datos personales no sean usados ni en las hojas de colección de datos ni en las bases de datos, creemos que no hay riesgos ni molestias. Ninguna.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibirá algún beneficio por su participación, sin embargo, se espera obtener información importante que ayude al tratamiento de otras mujeres que presentan pérdidas de sus embarazos frecuentemente.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al terminar el proyecto difundiremos los resultados entre cada una de las participantes a un correo electrónico que usted nos haga saber.						
Participación o retiro:	Su participación es totalmente voluntaria y si decide que no usemos los datos de su expediente, aun así, la atención médica que reciba por parte de cada uno de los miembros del equipo de salud y de la institución será exactamente igual a la que ha venido recibiendo al momento.						
Privacidad y confidencialidad:	Para garantizar la confidencialidad de la información que obtengamos de su historial clínico ni las hojas de colección de datos ni las bases de datos tendrán información que ayudara a identificarla, sino que se asignarán sólo números de Folio. Una libreta con los datos personales de cada folio será conservada por el investigador principal en una gaveta bajo llave. Lo mismo aplicará cuando compartamos los resultados en reuniones o publicaciones médicas.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>No autoriza que se tome la muestra.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	NO APLICA						
Beneficios al término del estudio:	Usted no recibirá algún beneficio por su participación, sin embargo se espera obtener información importante que ayude al tratamiento de otras mujeres que presentan pérdidas de sus embarazos frecuentemente.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Dr. Jesús Guillermo Pérez Fonseca						
Colaboradores:	Dra. Isabel Suárez Zaragoza						

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013



ANEXO 3. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA EL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Criterios de clasificación para el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos

Criterios clínicos:

Trombosis vascular:

1. Uno o más episodios de trombosis arterial o venosa –diferente a trombosis superficial- en cualquier órgano o tejido. La trombosis debe confirmarse por criterios objetivos válidos. Para confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared del vaso.
2. Morbilidad durante el embarazo
 - Uno o más muertes fetales de morfología fetal normal después de las 10 semanas de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o por examinación fetal directa, o
 - Uno o más partos pretérmino con neonatos de morfología normal antes de las 34 semanas de gestación debido a: preeclampsia severa o eclampsia, o insuficiencia placentaria reconocida, o
 - Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas de gestación, excluyendo causa materna anatómica u hormonal, y anomalías cromosómicas maternas o paternas.

Criterios de laboratorio:

Estos criterios de laboratorio son consistentes con las guías de manejo actuales de Congreso Americano de Obstetricia y Ginecología

1. Anticoagulante lúpico presente en plasma, en dos o más determinaciones con intervalo de al menos 12 semanas, de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
2. Anticuerpos anticardiolipina isotipos IgG o IgM en suero, presentes en títulos medios o elevados (>40 GPL o MPL, o > percentila 99) en dos o más determinaciones con intervalo de al menos 12 semanas, medidos por ELISA.
3. Anticuerpos anti-B2-glicoproteína-I en suero (títulos > percentila 99) presentes en dos determinaciones con intervalo de al menos 12 semanas, medidos por ELISA.

ANEXO 4. VALORES NORMALES DEL SEMINOGRAMA OMS 2010

	Límite inferior de referencia, LRL
Licuefacción	Total a los 60 min
pH	$\geq 7,2$
volumen	1,5 mL (1,4-1,7)
Concentración espermática	$15 \times 10^6/\text{mL}$ (12-15)
Concentración total	39×10^6 (33-46)
Motilidad total (progresivos + no progresivos)	40% (38-42)
Motilidad progresiva	32% (31-34)
Viabilidad	58% (55-63)
Formas normales	4% (3-4)
Leucocitos	$< 1 \times 10^6/\text{mL}$
Mar test	$< 50\%$ esp. unidos a partículas
"Immunobeads"	$< 50\%$ esp. unidos a partículas

ANEXO 5. CLASIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE MALFORMACIONES MÜLLERIANAS POR LA **AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE**

