



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PÉRDIDA RECURRENTE DE LA
GESTACIÓN**

NÚMERO DE REGISTRO: R-2020-3504-024

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

PRESENTA:

Dr. Juan Ignacio Malaxechevarría Gutiérrez

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Yanet Huerta Reyero

INVESTIGADOR ASOCIADO:

Dr. Victor Saúl Vital Reyes

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DEL 2020



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.

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PÉRDIDA RECURRENTE DE LA GESTACIÓN.
R-2020-3504-024**

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefa de la División de Educación en Salud

Dr. Juan Antonio García Bello
Jefe de la División de Investigación en Salud

Dr. Victor Saúl Vital Reyes
Profesor Titular del Curso de Biología de la Reproducción Humana

Dra. Yanet Huerta Reyero
Tutora.

INVESTIGADORA RESPONSABLE

Nombre: Dra. Yanet Huerta Reyero
Área de adscripción: Servicio de Biología de la Reproducción, Unidad Médica de Alta Especialidad, "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez", CMN "La Raza"
Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular: 57245900 extensión 23719
Correo electrónico: yanethuertareyero@gmail.com
Matrícula IMSS 11280182

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Nombre: Dr. Víctor Saúl Vital Reyes.
Área de adscripción: Jefe de Servicio de Biología de la Reproducción en la Unidad Médica de Alta Especialidad, "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez", CMN "La Raza"
Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular: 57245900 extensión 23719
Correo electrónico: vitalito23@hotmail.com
Matrícula IMSS 6020518

Nombre: Dr. Juan Ignacio Malaxechevarría Gutiérrez
Área de adscripción: Residente de la subespecialidad de Biología de la Reproducción Humana. Unidad Médica de Alta Especialidad, "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez", CMN "La Raza"
Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular: 6251640108
Correo electrónico: malatsetxebarri@live.com.mx
Matrícula IMSS 98295378

UNIDAD Y DEPARTAMENTO DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO

Unidad: Unidad Médica de Alta Especialidad, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN “La Raza”, Ciudad de México.

Delegación: Norte DF

Dirección: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza
Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Ciudad: Ciudad de México

Teléfono 55-57-24-59-00



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3504.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Miércoles, 10 de junio de 2020

Dra. Yanet Huerta Reyero

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PERDIDA RECURRENTE DE LA GESTACIÓN** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2020-3504-024

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Rosa María Arco Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A Elizabeth mi esposa.

A mis padres, hermanas y familiares.

A mis compañeros y amigos de Biología de la Reproducción.

A mis maestros de Biología de la Reproducción.

ÍNDICE

APARTADO		PÁGINA
Resumen		8
Marco Teórico		9-18
Planteamiento del problema		19
Pregunta de investigación.		19
Justificación		20
Objetivo general		21
Objetivos secundarios		21
Hipótesis		22
Material y métodos		23
	Diseño	23
	Universo de trabajo	23
	Lugar donde se desarrollará	23
	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	24
	Descripción general del estudio	25
	Aspectos estadísticos (incluido el tamaño de muestra)	26
	Variables	27-31
Aspectos éticos		32
Recursos, financiamiento y factibilidad		33-34
Cronograma de actividades		35
Resultados		36-44
Discusión		45-48
Conclusión		49
Referencias bibliográficas		50-53
Anexos		54
	Hoja de recolección de datos	54

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PÉRDIDA RECURRENTE DE LA GESTACIÓN

Dra. Yanet Huerta Reyero, Dr. Víctor Saúl Vital Reyes, Dr. Juan Ignacio Malaxechevarría Gutiérrez.

RESUMEN

ANTECEDENTES. La pérdida del embarazo es evento reproductivo negativo y representa una crisis cuando evoluciona en Pérdida Recurrente de la Gestación (PRG), ya que repercute en el equilibrio biológico, psicológico y social de las parejas. Desde este contexto, el presente trabajo tiene como meta identificar algunos factores asociados a la PRG.

OBJETIVO. Describir la frecuencia de los factores de riesgo asociados a PRG, en un Hospital de Tercer Nivel de atención del Sector Salud.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional en pacientes con PRG, atendidas en la UMAE HGO3 del IMSS. Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de PRG. Las variables estudiadas fueron: edad, IMC, número de pérdidas gestacionales, escolaridad, tabaquismo, y factores alterados asociados a la PRG. El análisis se realizó a través de estadísticos simples y medidas de tendencia central y dispersión.

RESULTADOS: 85 pacientes reunieron los criterios de inclusión, cuyo promedio de edad fue de 33 ± 3.9 años. Índice de masa corporal de 25.8 ± 3.1 Kg/m². Número de abortos, 2.7 ± 0.9 . En relación al estudio por factores: en el 49.4% la causa no fue identificable, factor genético en el 3.5%, factor anatómico 16.7%, factor inmunológico 10.7%, factor neuroendocrino en el 44.4% y el resto de factores sin alteraciones.

CONCLUSION: Los hallazgos presentados son acordes con la reportado en la literatura, en donde alrededor del 50% la etiología de la PRG es no determinada, seguidas de alteraciones neuroendocrinas y anatómicas principalmente. Dentro del protocolo de estudio de la PRG, la optimización de recursos representa una limitante; a pesar de ello la información sobre el comportamiento de nuestra población sienta la base para futuras investigaciones.

PALABRAS CLAVE: Pérdida recurrente de la gestación, aborto recurrente, pérdida gestacional recurrente.

MARCO TEÓRICO

La pérdida recurrente de la gestación (PRG), definida como dos pérdidas del embarazo antes de las 20 semanas del último período menstrual, ocurre en 1 a 3% de todas las parejas que intentan concebir (1,2).

Hasta el momento se considera que las mujeres no deben someterse a una evaluación exhaustiva posterior a una sola pérdida de embarazo en el primero o segundo trimestre, ya que estos son eventos relativamente comunes y esporádicos (1,3–5)

El riesgo de pérdida del embarazo aumenta con cada pérdida de aproximadamente el 11% entre nuligestas hasta aproximadamente el 40% después de tres o más pérdidas (1,6).

Se consideran factores de riesgo para PRG: la edad femenina, las pérdidas previas del embarazo, las anomalías cromosómicas estructurales de los padres, las anomalías uterinas, los trastornos endocrinos, el síndrome anti fosfolípido (APS) y la trombofilia hereditaria (1,7).

Posterior a protocolos de estudio exhaustivos, se logra identificar una causa de PRG en menos del 50% de las parejas (8). En consecuencia, la mayoría de los casos permanecen sin un factor de riesgo modificable (9).

Solo la edad de las mujeres y la cantidad de pérdidas de embarazos previos se han encontrado consistentemente como factores pronósticos para la mayoría de las pacientes (1,2).

Otro punto importante a destacar es que en las sociedades internacionales de estudio de PRG, no hay consenso aún, sobre cuántas pérdidas de embarazo deberían haber experimentado las parejas antes de que se justifique la evaluación, lo que lleva a una variedad de definiciones de PRG (1).

Es así que el Royal College define la PRG como tres o más pérdidas consecutivas (10). La Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva la define como dos o más pérdidas de embarazo confirmadas por ultrasonido o

histología, no necesariamente consecutivas (11). La directriz más reciente de ESHRE establece que podría considerarse después de la pérdida de dos o más embarazos y subraya la importancia de la necesidad de una mayor investigación científica, incluidos estudios epidemiológicos sobre el efecto de varias definiciones de PRG en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento (2).

Aunque aún no existe un tratamiento basado en la evidencia para la PRG, antes de intentar un nuevo embarazo, tanto las parejas como los médicos intentamos encontrar una explicación y un tratamiento que evite la recurrencia, especialmente en casos con factores de riesgo modificables, como trastornos de la tiroides y síndrome anti fosfolípidos (1).

La PRG se clasifica en primaria, en aquellas mujeres que nunca han logrado un embarazo viable a término ó secundaria en las que existe antecedente de un nacimiento vivo anterior. En general, el pronóstico de lograr un embarazo exitoso es mejor en las mujeres con pérdida recurrente del embarazo secundaria (12).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Pérdida gestacional previa. Entre los factores de riesgo de PRG está, en primer lugar, el antecedente de pérdida en el embarazo anterior. El número de pérdidas previas se relaciona estrechamente con la probabilidad de que ocurra una nueva pérdida gestacional (12).

Edad materna avanzada. Ésta se asocia con mayor tasa de pérdida, quizás porque refleja la mala calidad de los oocitos. En mujeres menores de 35 años de edad, el riesgo de pérdida gestacional es de 9 a 12%, mientras que en mayores de 40 años alcanza incluso 50% (Cuadro 1)(12).

Cuadro 1. Pérdida gestacional por edad

Edad materna	Pérdida gestacional (%)
20 – 30	13
35	20
40	40
45	80

Up To Date: Definition and etiology of recurrent pregnancy loss, 2015.

Multiparidad. Este factor también se relaciona de forma proporcional con la posibilidad de pérdida gestacional, en parte por la correlación entre la edad materna y la paridad por “compensación reproductiva” (es decir, un patrón de comportamiento en el que las parejas intentan repetidamente un embarazo después de varias pérdidas gestacionales) (12).

Finalización del embarazo previo. La forma en que finalizó el embarazo previo influye en la pérdida gestacional del siguiente. Los estudios indican que las mujeres con embarazo a término tienen menor probabilidad de pérdida gestacional subsiguiente y el riesgo de perder el embarazo actual aumenta con el número progresivo de pérdidas gestacionales (12).

Edad gestacional al momento de la pérdida del embarazo. En términos generales las pérdidas ocurren a edades gestacionales similares en los embarazos consecutivos (12).

Índice de masa corporal: La obesidad se considera como factor fuertemente asociado a PRG. Sin embargo, la pérdida de peso tiene un impacto positivo en los resultados de fertilidad; así mismo la reducción de peso se asocia con reducción en las complicaciones durante el embarazo, parto, y de la morbilidad cardiovascular (2).

Una revisión sistemática informó una mayor prevalencia de PRG en mujeres obesas (IMC > 30 kg / m² según la OMS) en comparación con mujeres con un IMC normal (0.4% versus 0.1%; OR 3.51; IC 95% 1.03-12.01) basado en 1644 mujeres obesas y 3288 controles (2,13,14).

Metwally y colaboradores en 2010 (15), encontraron que el aumento del IMC fue el segundo factor más significativo que predice la pérdida temprana del embarazo (después de la edad avanzada de la mujer) (2).

Tabaquismo. Dentro del apartado de modificaciones del estilo de vida, con referencia al consumo de tabaco, la sociedad europea de reproducción, recomienda informar a las parejas con PRG que fumar podría tener un impacto negativo en sus posibilidades de tener un nacimiento vivo y, por lo tanto, es fundamental dejar de fumar (2).

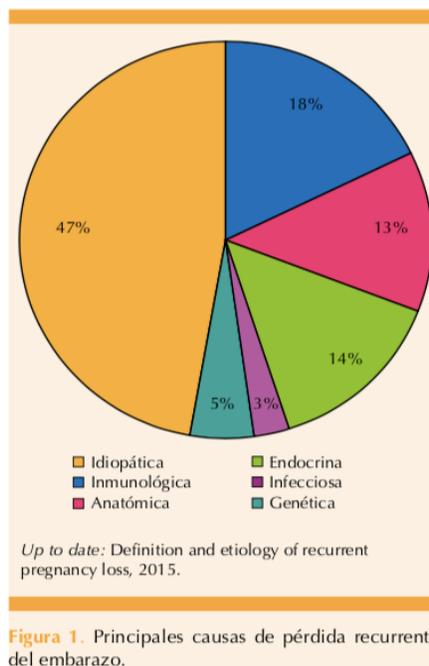
Fumar está fuertemente asociado con resultados obstétricos y neonatales adversos, que incluyen embarazo ectópico, muerte fetal, placenta previa, parto prematuro, bajo peso al nacer y anomalías congénitas. El impacto de fumar o dejar de fumar en la pérdida del embarazo en mujeres con PRG es menos claro.

En un estudio retrospectivo, al comparar el comportamiento de estilo de vida en 326 mujeres con PRG y 400 controles que tuvieron al menos un nacimiento vivo, la exposición ambiental al humo de tabaco (tabaquismo pasivo) aumentó significativamente el riesgo de PRG en comparación con los controles sin tabaco. El riesgo aumentó con la duración diaria de la exposición (OR ajustado 2.30; IC 95% 1.50-3.52 para exposición corta de <1 h / día; OR ajustado 4.75; IC 95% 3.23-6.99 para exposición prolongada de ≥ 1 h / día) (2).

CAUSAS DE PERDIDA REPETIDA DE GESTACIÓN

Las causas identificadas como responsables de las pérdidas pueden asociarse con: anomalías genéticas, anatómicas, inmunológicas, endócrinas, infecciosas, trombofílicas, psicológicas o factores ambientales.

La Figura 1 muestra las causas más frecuentes de pérdida recurrente de la gestación:



1.- Genético

En 3 a 5% de las pacientes con pérdida repetida de la gestación (PRG), uno de los padres presenta anomalías cromosómicas estructurales. El tipo más común son alteraciones parentales y translocaciones Robertsonianas, por lo tanto el consejo genético ofrece un pronóstico para embarazos futuros (16).

Las pruebas citogenéticas de los productos están indicadas en pacientes que serán sometidas a tratamiento para incrementar las posibilidades de embarazo y que cuentan con el antecedente de pérdida repetida de la gestación o en pacientes que participan en protocolos de investigación.

En el estudio de Cohorte realizado por Asgari y colaboradores en 2013, donde se estudiaron 140 parejas, divididas en 2 grupos. El primero con 2 pérdidas (n=65) y el segundo con 3 o más pérdidas (n=75). Encontrando cariotipos anormales en el 3.1% y 5.3% respectivamente; lo que concuerda con la mayoría de la literatura descrita.

Mientras que el análisis cromosómico de los cultivos de linfocitos de sangre periférica no mostró diferencias significativas entre 2 versus 3 o más pérdidas de embarazo (1,17).

2.- Anatómico

La prevalencia de Anomalías Uterinas Congénitas (AUC) no está bien establecida, difiere según las publicaciones en las que utilizaron diferentes criterios de diagnóstico.

Hay diferencias según si se divide en 3 o más pérdidas de embarazos donde su frecuencia es de 15.4% (95% CI 10.3- 23) comparado con mujeres con 2 pérdidas 10.9% (95% CI 3.6-33.3) (18).

La guía de practica clinica menciona que las pacientes con PRG las malformaciones uterinas tienen una prevalencia de 18 a 37.6%. (16).

Seckin y cols. En 2012, en una Cohorte de 220 mujeres, distribuidas en un grupo de 151 con antecedente de 2 pérdidas previas encontró una prevalencia de 26.5% de anomalías uterinas comparada con un 30.4% en pacientes con 3 o mas pérdidas, diagnóstico por medio de histeroscopia, considerando anormal la presencia de anomalías congénitas (1,19).

Por su parte en el mismo año Bashiri y su grupo incluyeron a su estudio de Cohorte a 114 mujeres, grupo A, dos pérdidas (n=38) y grupo B tres o más pérdidas (n=78), arrojando prevalencia de malformación uterina en el 31.6% vs 23.1% respectivamente. Utilizando como método diagnóstico la histeroscopia o ultrasonido 3D. Se consideraron anormales útero septado, unicornes, bicornes, fibromas, pólipos y síndrome de Asherman (1,20).

La prevalencia es más alta en mujeres con pérdida de la gestación en semanas tardías del embarazo en comparación con mujeres con pérdidas a edades gestacionales tempranas. Las pacientes sometidas a corrección abierta de las malformaciones uterinas en contraste con las que son sometidas a corrección por histeroscopia se asocia a mayor riesgo de infertilidad y de ruptura uterina durante la gestación (16).

El uso rutinario de histerosalpingografía está asociado con dolor, riesgo de infección pélvica y el riesgo de radiaciones y no es más sensible que el ultrasonido

pélvico bidimensional para el diagnóstico de malformaciones uterinas asociadas a PRG (16).

3.-Inmunológico

Los anticuerpos Antifosfolípidos están presentes en 15% de las pacientes con PRG.

El Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) tiene un pronóstico adverso para el embarazo que incluye 3 o más pérdidas antes de la semanas 10, una o más muertes fetales tardías sin anomalías morfológicas y uno o más partos pretérmino antes de la semana 34 complicados por preeclampsia eclampsia o insuficiencia placentaria (16).

Tal como lo demuestra Van den Boogaard y colaboradores, 2013, en su estudio de Cohortes, donde se reporta una prevalencia de 17.4% (265 de 1526) en pacientes con 2 pérdidas previas comparado con un 17.3% (159 de 918) en mujeres con 3 o más pérdidas, sin encontrar diferencias significativas entre grupos pero concuerda con el porcentaje de afección que se reporta en la literatura mundial (1,21).

El tratamiento con dosis bajas de aspirina asociadas con dosis bajas de heparina reducen la pérdida gestacional de 54% comparado con el uso de aspirina sola en pacientes con antecedente de PRG y portadoras de Síndrome Antifosfolípidos (16).

4.- Trombofilias

La trombofilia es una afección hereditaria o adquirida que predispone a las mujeres con pérdida repetida de la gestación a tromboembolismo venoso (es decir, trombosis venosa y embolia pulmonar) (1).

En el contexto de tromboembolismo venoso, el valor de las pruebas y el tratamiento es controvertido (22). Se han evaluado los factores genéticos de trombofilia en mujeres con PRG, ya que se presume que son un factor causante de PRG, y podrían estar asociados con complicaciones obstétricas graves.

Esto incluye la mutación del factor V Leiden, la mutación de protrombina, la proteína C, la proteína S y la deficiencia de antitrombina. La prevalencia de trombofilia hereditaria en mujeres con PRG no está clara (2).

En el estudio de Cohorte llevado a cabo por Ali y colaboradores en 2014, con un total de 250 pacientes, distribuidas en dos grupos de 125 participantes cada uno, divididas según el número de pérdidas; Grupo A 2 pérdidas previas ó Grupo B 3 o más pérdidas. No encontraron significancia estadística al comprar los grupos, sin embargo se describe la prevalencia de alteraciones en Factor V de Leiden 0% vs 11.5%, mutación en el gen de la protrombina 0% vs 1.4%, Proteína S 1.1% vs 4.3% y Proteína C 1.1% vs 4.3% para cada grupo respectivamente (1,23).

La trombofilia adquirida se refiere al síndrome antifosfolípido (SAAF), el cual se expuso en párrafos previos. El cual se diagnostica con base en la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos y trombosis vascular y / o complicaciones del embarazo (Miyakis et al., 2006).

Los anticuerpos clínicamente relevantes y bien caracterizados son el anticoagulante lúpico (LA), anticuerpos anticardiolipina (ACA, IgG e IgM) y los anticuerpos β 2 glucoproteína I ($\alpha\beta$ 2GPI, IgG e IgM) (1).

5.-Endocrinológico (patología tiroidea)

Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo fetal. Una revisión reciente sobre la función de la tiroides y la reproducción, concluyó que los trastornos de la hormona tiroidea y el aumento de los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO-Ab) están asociados con alteración en la foliculogénesis, espermatogénesis, fertilización y embriogénesis, lo que respalda un papel

importante para los trastornos de la hormona tiroidea y autoinmunidad tiroidea en subfertilidad y pérdida de embarazo (1).

Jaslow y cols, en 2010 (9), en un estudio de cohortes que incluyó 687 mujeres, de las cuales 396 tenían antecedente de 2 pérdidas y 291 con 3 o más pérdidas, encuentran una prevalencia de 8.0% comparada con 6.5% de anomalías en hormona estimulante de tiroides, en comparación con Bashiri y colaboradores (20), que por su parte encuentran una prevalencia de 2.6% vs 16.3% en sus grupos respectivos de 2 vs 3 ó más pérdidas, tomando como alteración TSH > 4.5 mU/ml (1).

6.- Factor masculino

Hasta hace relativamente poco tiempo la PRG se había considerado un problema derivado exclusivamente de causas femeninas, sin embargo son múltiples los estudios que mencionan que en las parejas con PRG, se deben evaluar factores masculinos como la calidad del esperma, la exposición ocupacional y el estilo de vida (tabaquismo, consumo de alcohol y drogas blandas) además de los factores femeninos (2,24–27).

En el estudio de Ruixue y cols., 2013 (28) se evaluaron los efectos de la calidad del semen, la exposición ocupacional y el estilo de vida en PRG, en 68 parejas y 63 controles sanos seleccionados al azar. Encontrando que el semen de los hombres en el grupo de PRG había reducido significativamente la viabilidad, la morfología normal y la motilidad total de los espermatozoides progresivos y daño al DNA espermático en comparación con los de los controles. Además, el riesgo de PRG se incrementó significativamente cuando se superpusieron tabaquismo, consumo de alcohol y la exposición ocupacional a factores ambientales (OR 11.965; IC 95% 1.49-95.62) (2).

7. Infeccioso

Hasta el momento se sabe que las infecciones contribuyen en un 4-5% de la etiología de PRG. Sin embargo, no existen datos científicos claros que relacionen un agente infeccioso con un riesgo mayor.

Cualquier infección severa que ocasione una bacteriemia o viremia puede causar un aborto esporádico. La mayoría de las pacientes con PRG no se beneficia de un cribado extenso de infecciones. La única excepción sería la sífilis no tratada (16,18).

La GPC menciona por lo tanto que el estudio TORCH no determina el agente infeccioso implicado en la etiología de la PRG (16).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pérdida repetida de la gestación ocurre entre el 1 – 3 % de la población que intenta concebir, esta cifra aumenta hasta 5% basados en escuela americana.

En México no existen datos concluyentes sobre su prevalencia.

En gran parte de las parejas, hasta 50%, no se logra identificar la causa, es por esto que el abordaje de estudio intenta definir que factores son responsables o asociados.

En nuestro hospital se atiende en promedio 1,236 pacientes de primera vez, de las cuales 60 aproximadamente cursan con diagnóstico de pérdida repetida de la gestación.

Por lo que describir los factores asociados, aportaría información valiosa para la atención futura de pacientes con esta patología, así como poder otorgar un pronóstico ó tomar la decisión de realizar más estudios, con el consecuente gasto económico y emocional que eso conlleva.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la frecuencia de los factores de riesgo asociados a pérdida recurrente de la gestación, en pacientes atendidas en un hospital de tercer nivel de atención, durante el periodo comprendido del 1 enero 2018 al 31 enero 2020?

JUSTIFICACIÓN

Existen distintos factores de riesgo asociados a esta entidad como edad de la mujer, estilo de vida, consumo de tabaco, alcohol, cafeína, índice de masa corporal, estrés entre otros, no esclarecidos en su totalidad hasta el momento; así como factores etiológicos identificados como alteraciones anatómicas, inmunológicas, endocrinológicas, genéticas, infecciosas y factor masculino.

En nuestro medio no conocemos la causalidad asociada con pérdida recurrente de la gestación, esto limita la optimización de recursos y el pronóstico de estas pacientes.

Por lo que conocer cuáles factores se asocian con pérdida recurrente de la gestación en nuestra población, nos permitirá implementar estrategias de diagnóstico y tratamiento oportuno con el fin de mejorar el pronóstico reproductivo de dichas parejas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia de los factores de riesgo asociados a pérdida recurrente de la gestación, en un hospital de tercer nivel de atención, durante el periodo comprendido entre el 1 enero 2018 al 31 enero 2020.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Determinar que factores modifican los resultados reproductivos en pacientes con pérdida recurrente de la gestación
 - Factor anatómico
 - Factor genético
 - Factor trombótico
 - Factor inmunológico
 - Factor endócrino
 - Factor infeccioso
 - Factor masculino

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la edad como factor asociado a pérdida repetida de la gestación.
- Valorar el índice de masa corporal como factor asociado a pérdida recurrente de la gestación.
- Evaluar el número de abortos previos como factor asociado a pérdida repetida de la gestación.

HIPÓTESIS

La frecuencia de los factores de riesgo asociados a pérdida recurrente de la gestación en pacientes atendidas en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” CMN “La Raza”, en el periodo comprendido del 1 enero 2018 al 31 enero de 2020 será similar a la reportada en la literatura mundial.

MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Por la maniobra del investigador: Observacional

Por el momento en que se produjo la información para el estudio: Retrospectivo

Por la interpretación de los resultados: Descriptivo

Por el número de veces que se va a medir las variables de interés: Transversal.

LUGAR O SITIO DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO:

En el Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes que ingresaron al Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez durante el periodo de 1 enero del 2018 al 31 de enero del 2020.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico de pérdida repetida de la gestación, atendidas en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez durante el periodo de 1 enero del 2018 al 31 de enero del 2020.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Pacientes atendidas en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana De la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de enero 2018 a enero 2020, que cuenten con registros clínicos completos.
2. Mujeres en edad fértil, con 2 o mas pérdidas gestacionales, en quienes se completó su protocolo de estudio.
3. Que cuenten con expediente clínico completo

Criterios de no inclusión

- Pacientes con índice de masa corporal (IMC) >30 Kg/m².

Criterios de exclusión

- Sin criterios de exclusión

Selección de los participantes

- Forma de selección no aleatorizada de casos consecutivos por conveniencia

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

1.- Posterior a la aprobación del protocolo, el Doctor Juan I. Malaxechevarría y la Doctora Yanet Huerta Reyero revisaron la base de datos del servicio de Biología de la Reproducción Humana, para identificar las pacientes con diagnóstico de pérdida recurrente de la gestación, durante el periodo del 1 enero del 2018 al 31 de enero del 2020, estimando que al año se ven 60 casos aproximadamente.

2.- Una vez elaborado un listado de pacientes, el Dr. Juan I. Malaxechevarría y la Dra. Yanet Huerta Reyero acudieron al archivo clínico a solicitar los expedientes físicos, así como buscaron información en el expediente electrónico (ECE) y recolectaron la información de acuerdo con la hoja de recolección de datos (Anexo1).

3.- El Dr. Juan I. Malaxechevarría transcribió estos datos a una hoja de Excel creada para tal fin.

4.- El Dr. Juan I. Malaxechevarría y La Dra. Yanet Huerta Reyero, transcribieron los datos al programa SPSS v.25 y llevaron a cabo el análisis estadístico.

5.- El Dr. Juan I. Malaxechevarría, la Dra. Yanet Huerta Reyero y el Dr. Saúl Vital Reyes redactaron el informe final y manuscrito para publicación de los resultados.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

PROCESAMIENTO DE DATOS

Para la estadística descriptiva se usó en las variables cualitativas frecuencias simples y proporciones, para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (medias con desviaciones estándar o medianas con rangos según su distribución de los datos). Para el manejo de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Toda vez que se incluyó a todas las mujeres que cumplían con los criterios de selección, no se requirió cálculo de tamaño de muestra.

VARIABLES

VARIABLES DE INTERÉS

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Pérdida recurrente de la gestación	La pérdida recurrente de la gestación (PRG), definida como dos pérdidas del embarazo antes de las 20 semanas del último período menstrual. (1)	Positivo Negativo Historia Clínica	Cualitativa Nominal	0 = No 1 = Si
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Número de años cumplidos al momento de la medición, en la historia clínica	Cuantitativa Discreta	Número en años

Índice de masa corporal	Índice obtenido como resultado de dividir el peso entre talla al cuadrado	Índice de masa corporal (IMC) en la historia clínica	Cualitativa Ordinal	Bajo Normal Sobrepeso Obesidad
Número de pérdidas gestacionales previas	Número de pérdida gestacionales ocurridas en la paciente	Número de pérdidas gestacionales ocurridas en una paciente obtenidas de la historia clínica	Cualitativo Nominal	1 = 2 pérdidas 2= 3 o más pérdidas
Escolaridad	Tiempo durante el que un alumno asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza	Grado máximo de estudios, obtenida de historia clínica.	Cualitativo Nominal	0=primaria 1=secundaria 2=preparatoria 3=licenciatura 4=posgrado 5=ninguno

Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Presencia o ausencia de consumo de tabaco, obtenida en historia clínica	Cualitativo Nominal	0=No 1=Si
Factor genético	Anomalías genéticas o cromosómicas, ya sea constitucionales, germinales, cromosoma sexual o monogénicas	Alteración cromosómica numérica y/o estructural, nota de evolución al final del protocolo de estudio	Cualitativo Nominal	0=No 1=Si
Factor anatómico	Se define como la normalidad o anormalidad del útero, salpinges, ovarios y vagina.	Miomatosis uterina, pólipo endometrial, sinequias uterinas, anomalía mülleriana, nota de evolución al final del protocolo de estudio	Cualitativo Nominal	0=No 1=Si

Factor inmunológico	Compromiso en los mecanismos fisiológicos de respuesta del organismo frente a la presencia de microorganismos, toxinas o antígenos.	Síndrome anticuerpos antifosfolípidos, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis reumatoide. Nota de evolución al final del protocolo de estudio	Cualitativo Nominal	0=No 1=Si
Factor trombotico	Equilibrio homeostático entre la fuerza procoagulante y anticoagulante – fibrinolítica.	Mutación del factor V Leiden, protrombina, proteína C, proteína S y la deficiencia de antitrombina, nota de evolución al final del protocolo de estudio	Cualitativo Nominal	0=No 1=Si
Factor endócrino	Alteración del eje hipotálamo-hipófisis- ovario, que implica desequilibrio hormonal y compromiso ovulatorio y/o del ciclo menstrual	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperprolactinemia, anovulación, síndrome ovario poliquístico, nota de evolución al final del protocolo de estudio	Cualitativo Nominal	0=No 1=Si

Factor masculino	Estudio de la cantidad y calidad de los espermatozoides en una muestra de semen.	Oligozoospermia, astenozoospermia, teratozoospermia, hipozoospermia, azoospermia, necrozoospermia	Cualitativo Nominal	0= No 1= Sí 2= más de 1 alteración
Factor infeccioso	Presencia o ausencia de infección valorada mediante estudio bacteriológico (cultivo) cervical y espermático.	Cervicovaginitis, infección seminal, nota de evolución al final del protocolo de estudio	Cualitativo Nominal	0= No 1= Sí

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como sin riesgo por ser una revisión retrospectiva de datos.

Los procedimientos se apegan 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.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, con revisión de registros clínicos, en donde el 99% de las pacientes ya han sido egresadas del servicio, a que la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, se solicitó y se autorizó por los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud que se llevara a cabo sin consentimiento informado.

Las pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, los resultados nos permiten conocer mejor la enfermedad, dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

Forma de selección de las participantes: no aleatorizada de casos consecutivos por conveniencia. Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos humanos:

Dra. Yanet Huerta Reyero. (Investigador responsable) médico adscrito al servicio de Biología de la Reproducción en la unidad médica de alta especialidad, hospital de gineco obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza. Miembro activo de la Asociación Mexicana de Medicina Reproductiva, con 25 años de experiencia clínica, 12 tesis dirigidas y 2 publicaciones. Investigador responsable, a cargo del protocolo. Análisis de datos y elaboración de conclusiones.

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes. (Investigador asociado) Jefe de Servicio de Biología de la Reproducción en la unidad médica de alta especialidad, hospital de gineco obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza. Miembro activo de la Asociación Mexicana de Medicina Reproductiva, con 25 años de experiencia clínica, 25 tesis dirigidas y 30 publicaciones.

Dr. Juan Ignacio Malaxechevarría Gutiérrez (Investigador asociado adscrito al IMSS) médico residente de biología de la reproducción humana, en la unidad médica de alta especialidad, hospital de gineco obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza. Elaboración del protocolo, recolección y procesamiento de datos.

Recursos físicos:

Expedientes del archivo clínico, bases de datos del servicio de Biología de la Reproducción, recursos materiales como hojas blancas, lápices, plumas, computadora e impresora del hospital. Equipo de cómputo y software.

El hospital cuenta con acceso a los registros clínicos de las pacientes. El material de papelería, equipo de cómputo y programas será solventado por los investigadores.

Recursos financieros:

Los gastos corrieron a cargo de los investigadores responsables.

Difusión:

Difusión en esta institución y publicación en una revista médica nacional.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PÉRDIDA RECURRENTE DE LA GESTACIÓN

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

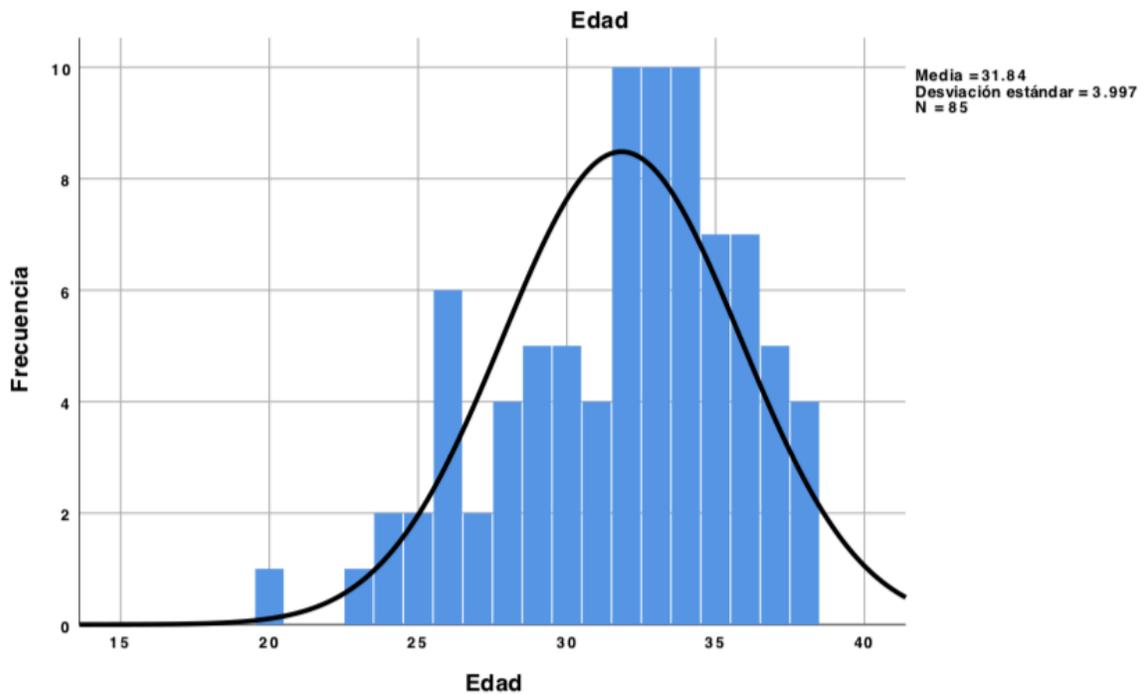
ACTIVIDAD	FECHAS PROGRAMADO	FECHAS REALIZADO
Elaboración protocolo:	Enero - Abril 2020	Marzo 2020
Registro protocolo:	Abril - Mayo 2020	11 Junio 2020
Selección de los pacientes:	Mayo - Junio 2020	Abril 2020
Colección Información:	Junio -Septiembre 2020	Abril - Mayo 2020
Captura de datos:	Junio- Septiembre 2020	Mayo 2020
Análisis de datos:	Octubre 2020	Julio - Agosto 2020
Interpretación resultados:	Noviembre 2020	Agosto 2020
Formulación reporte:	Diciembre 2020 – Enero 2021	Septiembre – Octubre 2020

RESULTADOS

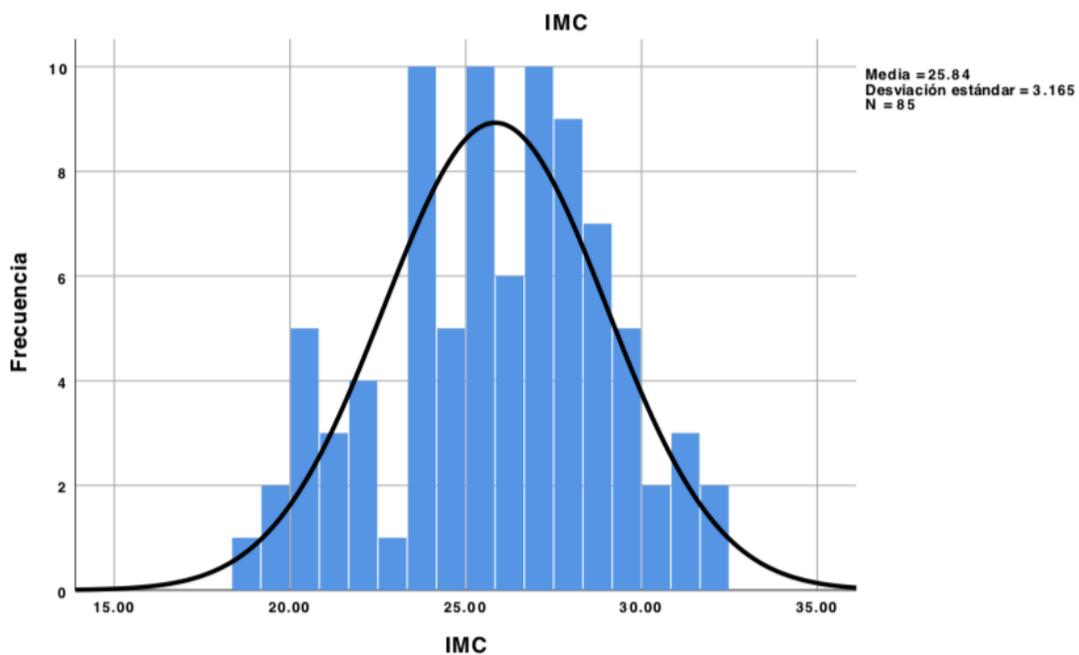
En el presente estudio realizado del 1 enero del 2018 al 31 de enero del 2020; en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez se encontró lo siguiente:

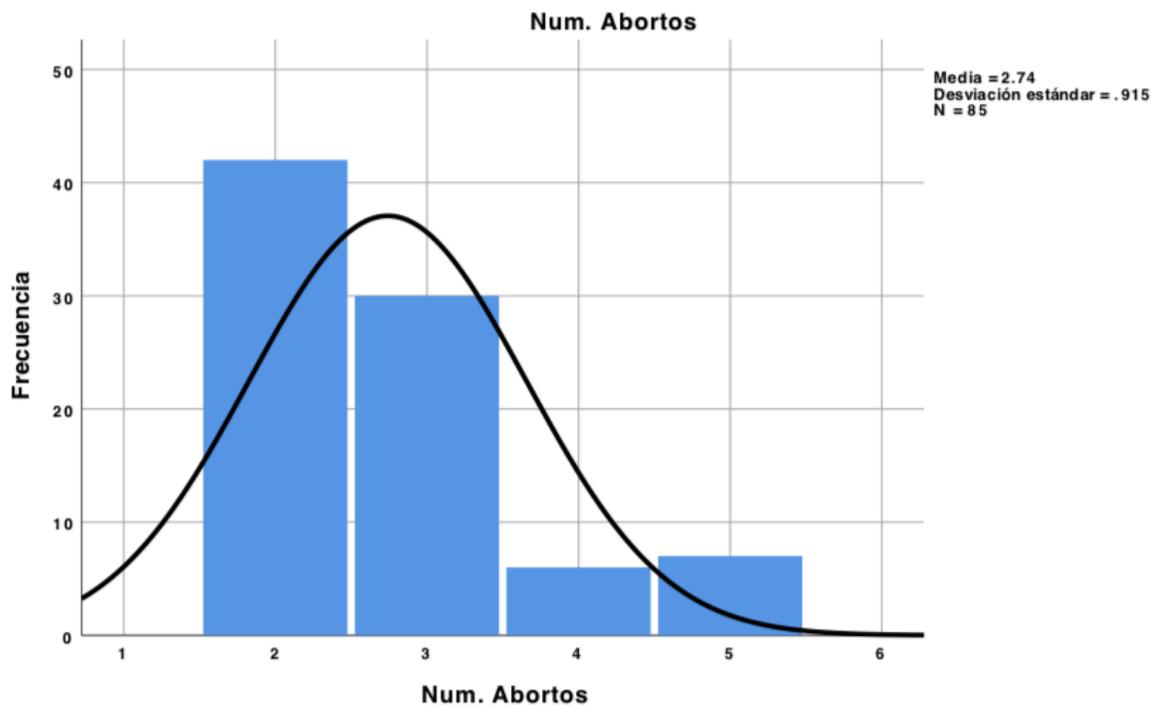
Un total de 85 pacientes estudiadas con pérdida recurrente de la gestación, de las cuales se encontró una edad mínima de 20 años, máxima de 38 años, una media de 31.84 años; una mediana de 33 años y moda de 32 años, con DS 3.997. Tabla 1.

Tabla 1. Características de la edad en pacientes con PRG.	
n:85	Fuente: historia clínica
Característica	Valor
Mínimo	20
Máximo	38
Media	31.84
Mediana	33
Moda	32
Desviación Estándar	3.997

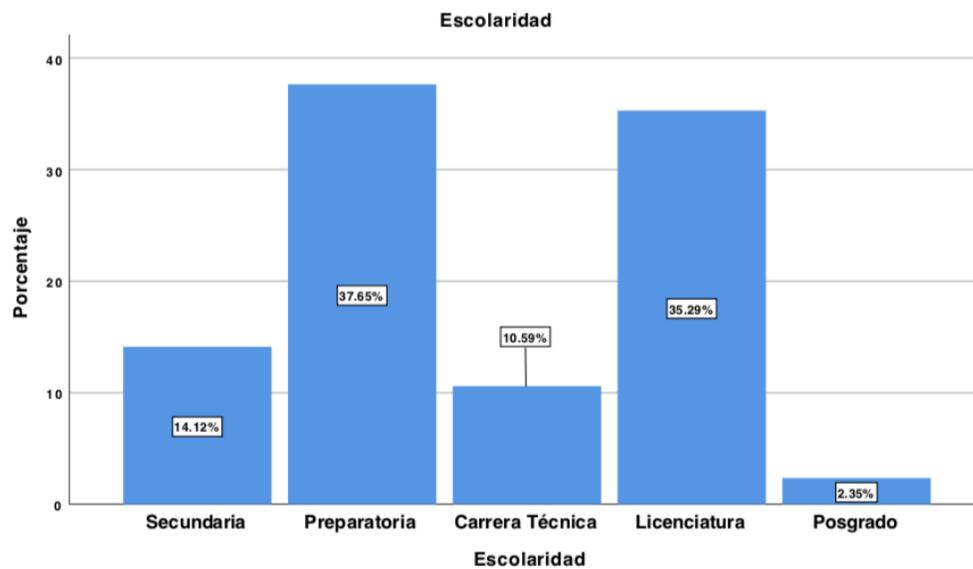


Otra variable evaluada fue el índice de masa corporal con una media de 25.8, mediana de 26, mínimo de 18,7 y máximo de 32.2; con una distribución normal. Así mismo se analizaron el número de abortos al momento de su ingreso al servicio. Con una moda de 2 y mediana de 3,0 abortos por paciente. Siendo el mínimo 2 y máximo 5.





La distribución de las pacientes con base en el grado de escolaridad, mas del 80% del total cuentan con nivel de educación media superior.



Un 16.5 % del total, mencionó consumir o tener antecedente de consumo de tabaco.

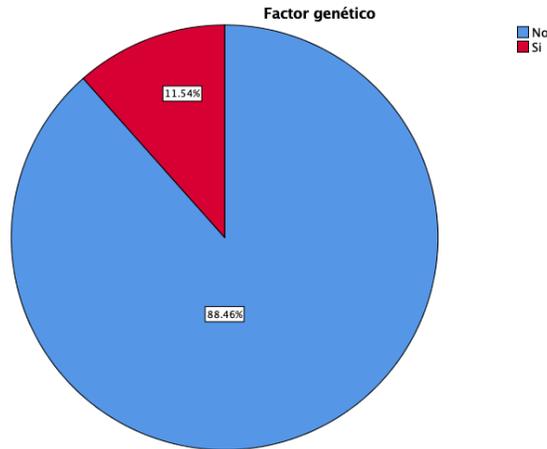
Consumo tabaco

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	71	83.5	83.5	83.5
	Si	14	16.5	16.5	100.0
	Total	85	100.0	100.0	

Específicamente al estudio por factores, cerca de la tercera parte de las parejas se les realizó estudio genético. De ellas 3 se detectó alteración en el cariotipo, correspondiente al 3.5% del total, pero representa el 11.5% de las parejas estudiadas. Dentro de este rubro las alteraciones detectadas fueron. Paciente 1. Polimorfismo de la heterocromatina. Cariotipo 46 XX, 22pstk+. Paciente 2. Cariotipo con tetraploidia (5) /46xx, un segundo cariotipo con tetraploidia (7) /46 xx. Paciente 3. Cariotipo 46 XY add(Y) (q11.23) correspondiente a individuo de sexo masculino, se observó presencia de material adicional (probablemente satélites) en el brazo largo del cromosoma Y; se le realiza segundo cariotipo 46 XY, add(Y) (q12) se observó la presencia de material adicional en el brazo largo del cromosoma Y el cual es positivo para bandas NOR lo que confirma que este material es satélite.

Factor genético

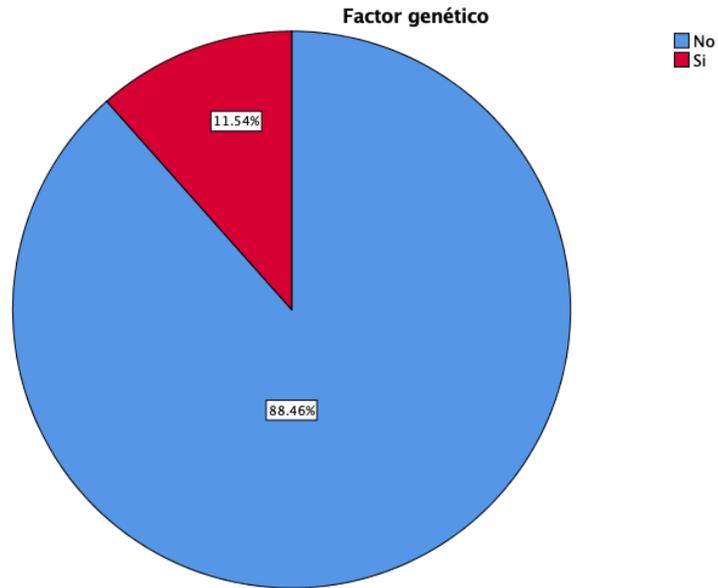
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	23	88.5	88.5	88.5
	Si	3	11.5	11.5	100.0
	Total	26	100.0	100.0	



En relación con el factor anatómico, del total de pacientes (n=85), 84 fueron evaluadas. De las cuales 14 que equivalen al 16.7% tenían alteración, considerando 5 pacientes (6%) con alteración mülleriana tipo útero septado, 7 (8.3%) con sinequias uterinas, 1 (1.2%) pólipo endometrial, 1 (1.2%) miomatosis submucosa. 16 pacientes (19%) con miomatosis uterina que no repercute con anatomía uterina ni se considera factor de riesgo para pérdida recurrente de la gestación y el restante 64.3% (54 pacientes) sin patología.

Factor anatomico

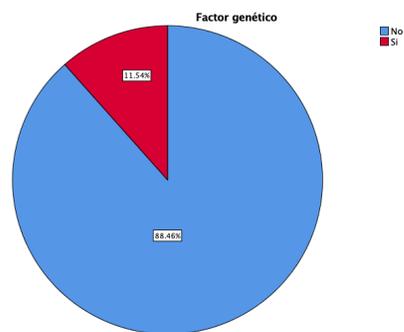
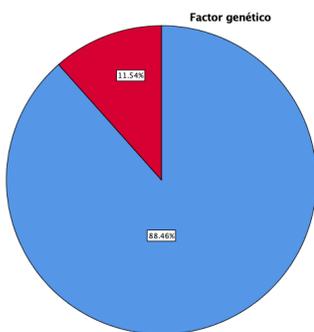
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No alterado	54	64.3	64.3	64.3
	Mioma submucoso	1	1.2	1.2	65.5
	Miomatosis	16	19.0	19.0	84.5
	Polipo endometrial	1	1.2	1.2	85.7
	Sinequias	7	8.3	8.3	94.0
	Anomalia mülleriana	5	6.0	6.0	100.0
	Total	84	100.0	100.0	



Con respecto al factor inmunológico, un 7 % del total (n=85), que sin embargo representa el 10.7% del grupo que completó el protocolo, presentó alguna alteración. 4 de ellas (7.14%) con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 1 (1.79%) Artritis reumatoide en tratamiento y 1 (1.79%) con diagnóstico de síndrome de Ehlers Danlos.

Factor inmunológico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	50	89.3	89.3	89.3
	Si	6	10.7	10.7	100.0
Total		56	100.0	100.0	

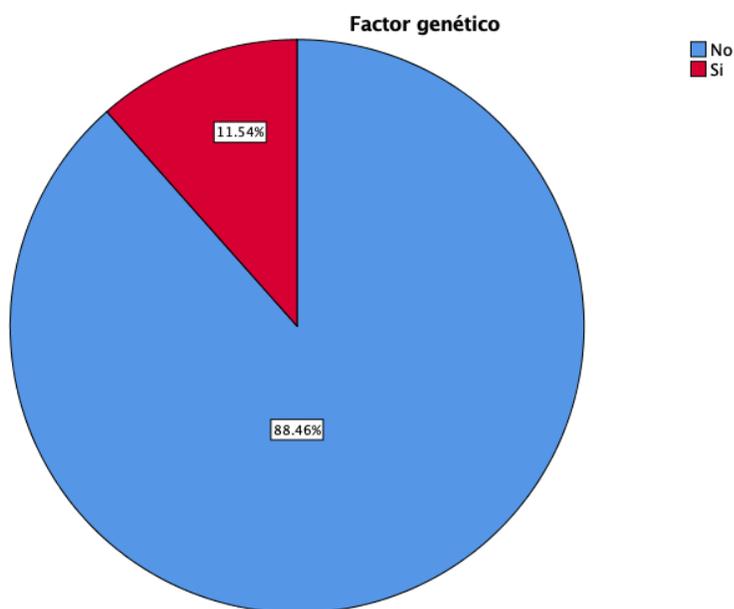


Con relación al factor trombotico, no se estudio, una limitación por recursos disponibles, destacar una paciente con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos obstétrico y trombotico. Que representaría el 1.1% del total.

Dentro del estudio del factor neuroendocrino, 72 pacientes completaron el estudio, de las cuales el 16.7% (12 pacientes) con hipotiroidismo subclínico, 6.9% (5 pacientes) con hipotiroidismo, 11.1% (8 pacientes) hiperprolactinemia, 4.2% (3 pacientes) con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico. Y 4 pacientes (5.6%) con dos patologías asociadas: hipotiroidismo e hiperprolactinemia.

Factor neuroendocrino

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sin alteraciones	40	55.6	55.6	55.6
	Hipotiroidismo subclínico	12	16.7	16.7	72.2
	Hipotiroidismo	5	6.9	6.9	79.2
	Hiperprolactinemia	8	11.1	11.1	90.3
	Síndrome de Ovario Poliquístico	3	4.2	4.2	94.4
	Hiperprolactinemia e hipotiroidismo	4	5.6	5.6	100.0
	Total	72	100.0	100.0	



Tanto el factor masculino como el infeccioso forman parte del protocolo de estudio, sin embargo, únicamente se tomó en cuenta para estudio masculino el resultado de la espermatobioscopia directa, del total de varones (85), completaron estudio 81. El 41.6% con alguna alteración en los resultados del seminograma con respecto a los parámetros de la OMS 2015, y 11 varones (13%) con mas de dos parámetros alterados (2 a 4)

El factor infeccioso ninguna pareja con pruebas positivas para sífilis, solo destacar un 25.8% con cervicovaginitis, 5.8% con infección seminal y 4.7% (4 parejas) con ambas infecciones.

Finalmente, basados en los factores alterados, sin incluir factor infeccioso y masculino; puesto que los resultados encontrados no son causa de pérdida recurrente de la gestación. Se conjunta el diagnóstico final, expuesto en la siguiente grafica. Donde el 49.4% se considera causa inexplicable, en segundo lugar de frecuencia el factor neuroendócrino con 32.9%, luego factor anatómico y asociación de 2 o más factores con un 7.06% cada uno, continua factor genético con 2.35% y finalmente factor inmunológico con 1.18%; pero cabe aclarar que se expresa el porcentaje en base al total de las pacientes (n=85), no en el analisis individual por factores, como se describieron previamente donde se contabiliza unicamente los que completaron el estudio, del cual se desprende la tabla 2.

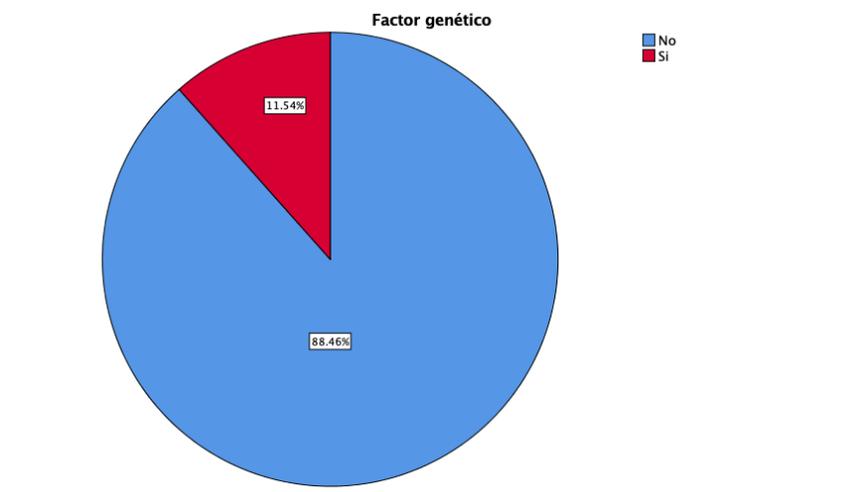


Tabla 2.

INTEGRACIÓN DIAGNÓSTICA	
Factor	Porcentaje alterado
Factor Genético	11.5% (3 pacientes)
Factor Anatómico	16.7% (14 pacientes)
Factor Inmunológico	10.7% (6 pacientes)
Factor Trombótico	1.1% (1 paciente)
Factor Neuroendocrino	44.4% (32 pacientes)
Factor Masculino	0 %
Factor Infeccioso	0 %

DISCUSIÓN

Como se mencionó previamente en este documento, al momento no existe unanimidad en la definición sobre pérdida recurrente de la gestación, sin embargo, las guías internacionales, en específico la publicada en 2017 por ESHRE, lo define como dos pérdidas del embarazo antes de las 20 semanas desde el último período menstrual, y es en este momento cuando se decide el estudio integral de la pareja en busca de los factores asociados a la misma.

Magnus y colaboradores, en estudios prospectivos publicados en 2019, refieren que el riesgo de pérdida del embarazo aumenta con cada pérdida; siendo cerca del 11% entre las nuligestas hasta casi el 40% después de tres o más pérdidas. De ahí la importancia de un abordaje diagnóstico oportuno; con el objetivo de definir factores asociados ó causales, y ofrecer una terapéutica personalizada a nuestras pacientes.

Jauniaux y cols., refieren que los factores implicados en la PRG son: edad materna, abortos previos, anomalías cromosómicas de los padres, anomalías uterinas, alteraciones endócrinas, síndrome antifosfolípido y trombofilia hereditaria.

En nuestro estudio, la edad femenina promedio fue de 31.8 años, siendo la máxima 38 años y mínima 20 años; solo 16 mujeres mayores de 35 años que corresponden al 18.8% del total. Y en relación con el número de abortos alrededor del 50% con antecedente de 2 pérdidas y el restante 50%, con 3 ó más. Siendo estos dos factores pronósticos y relacionados estrechamente con nueva pérdida, podríamos mencionar que hasta un 80% de las mujeres estudiadas tiene buen pronóstico.

Con respecto al IMC, nuestra media fue 25.8 kg/m², con tendencia a la obesidad; como se menciona en diferentes revisiones, la obesidad está fuertemente asociada a pérdida temprana de la gestación.

El impacto del tabaquismo en PRG es menos claro que lo relacionado a resultados obstétricos y neonatales adversos, sin embargo, la modificación del estilo de vida es fundamental en cualquier pareja que busca un embarazo a término, con recién nacido sano en casa. Los resultados encontrados en este trabajo arrojan que un 16.5% de las mujeres, fuma o tuvo antecedente de tabaquismo; sin embargo, de manera mínima, con índices tabáquicos bajos.

Como lo publicado por Alijotas-Reig y Garrido-Gimenez, incluso después de investigaciones exhaustivas, se identifica una causa de PRG en menos del 50% de parejas. En consecuencia, la mayoría de los casos permanecen sin un factor de riesgo modificable ó inexplicable; concordando con el 49.41% de nuestra casuística.

Uno de los objetivos primordiales del médico antes de recomendar la búsqueda de un nuevo embarazo, es encontrar una explicación a la PRG y poder brindar un tratamiento que evite la recurrencia; es por esto que el abordaje de estudio lo dividimos en factores, cada uno de ellos con retos clínico-terapéuticos. A continuación, describimos los resultados obtenidos, así como la correlación con la literatura mundial.

Factor Genético: Del total de pacientes (85), fue posible realizar cariotipo a 26 parejas, encontrando alteraciones comosómicas en 3 de ellas, correspondientes a 11.5%, en correlación con los reportes y metaanálisis se describe una prevalencia de anomalías cromosómicas del 5,3% (IC del 95%: 2,8 a 7,8) después de dos pérdidas de embarazos y del 6,6% (IC del 95%: 3,8 a 9,3) después de tres pérdidas de embarazos, sin embargo Goddijn y colaboradores describen una prevalencia que va desde el 32.7% al 37.5% para 2 o 3 pérdidas respectivamente. De los hallazgos en nuestra población 2 casos no se describen como relacionados a pérdida gestacional recurrente, como lo es material extra como satélites en

cromosoma Y, o polimorfismo de heterocromatina; sin embargo 1 paciente que representa el 3.8% de los estudiados se encontró una tetraploidía.

Factor anatómico: Jaslow y colaboradores en un estudio de cohorte que incluyó 875 mujeres, considerando alteración anatómica: las anomalías congénitas, fibromas, pólipos, tabiques y adherencias del síndrome de Asherman, mediante histerosalpingografía, histeroscopia y sonohisterografía, menciona una prevalencia del 18.2 al 18.7%, lo que concuerda con nuestro resultado de 16.7% tomando en cuenta patologías como alteración mülleriana tipo útero septado, sinequias uterinas, pólipo endometrial, miomatosis submucosa.

Factor inmunológico: Van den Boogaard y colaboradores en su estudio de cohorte en 2013, en que incluyeron 2444 mujeres, encontraron una prevalencia del 17.4 % de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, de igual manera al resumir las proporciones individuales en 3 estudios de cohorte mediante metaanálisis, encontraron una prevalencia del 16% (IC del 95%: 14-18) después de dos pérdidas de embarazos y del 15% (IC del 95%: 12-18) después de tres pérdidas de embarazos; estos resultados están por encima de lo encontrado en nuestra población ya que solo 4 de ellas que corresponde a un 7.14%, tenían diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Dos patologías con componente autoinmune se agregan a nuestra lista 1 paciente (1.79%) con artritis reumatoide en tratamiento y 1 (1.79%) con diagnóstico de síndrome de Ehlers Danlos.

Factor trombotico: quizá el estudio de este factor sea uno de los mas variables, en cuanto a hallazgos en la literatura, múltiples estudios de cohorte basados en alteraciones del factor V de Leiden, mutación del gen de la protrombina, actividad de proteína C y S; como los reportados por Ali y colaboradores, en el cual la prevalencia estimada para cada parámetro fue: Factor V Leiden 11,5%, mutación del gen de la protrombina 1,4%, proteína S 4,3%, proteína C 4,3%, en una cohorte de 125 pacientes con antecedente de 3 o mas abortos. Sin embargo, en nuestro estudio, por racionalización de recursos no fue posible investigación a fondo de

trombofilias hereditarias, únicamente 1 mujer con diagnóstico de SAF obstétrico-trombótico, seronegativa. Que representa el 1.1% del total.

Factor neuroendócrino: La bibliografía internacional menciona como causa de PRG a los desórdenes tiroideos, con una prevalencia que varía desde el 6.5% al 16.3% según dos cohortes referidas. Los resultados obtenidos en nuestra población se asemejan; para diagnóstico de Hipotiroidismo un total de 5 pacientes que representan el 6.9%, sin embargo; una cifra nada despreciable la representan las mujeres con hipotiroidismo subclínico con un 16.7% o 12 pacientes. Así como un 11.1% con hiperprolactinemia, 5.6% combinación de hipotiroidismo e hiperprolactinemia y 4.2% con síndrome de ovario poliquístico; en total representan un 44.4% de pacientes con patología neuroendócrina. Pero siendo meramente puristas, en relación al hipotiroidismo, la prevalencia se asemeja a lo reportado por Jaslow en 2010.

En relación al factor infeccioso, la bibliografía menciona que entre 3-5% se relaciona con PRG, sin embargo, no existen datos claros sobre algún agente causal, a excepción de sífilis no tratada, en nuestros resultados ninguna paciente tuvo resultados positivos para ésta.

Finalmente existe un rubro que no podemos ignorar, y se refiere al impacto psicológico. La PRG tiene un impacto emocional significativo en las mujeres y sus parejas. Para la mayoría de las mujeres y sus parejas, la pérdida del embarazo representa la pérdida de un bebé y las esperanzas y planes invertidos en ese niño. Los sentimientos de pérdida y duelo, comunes después de la pérdida de un solo embarazo, pueden intensificarse con pérdidas repetidas, al igual que la sensación de fracaso personal. Algunas pérdidas pueden pesar más que otras, independientemente del orden de gestación o embarazo.

CONCLUSIÓN

Hoy en día la pareja con diagnóstico de pérdida recurrente de la gestación sigue siendo un reto importante para el médico; iniciando con el abordaje diagnóstico, siendo imperativo realizar una historia médica completa, con especial atención a los antecedentes personales o familiares de trombosis, malos resultados obstétricos previos, enfermedades autoinmunes o trastornos endocrinológicos; seguido de factores asociados no dilucidados del todo y factores causales no siempre sujetos a corrección como las alteraciones genéticas en los padres; sin embargo, el apego a las guías y evidencia científica actualizada nos hace comprender y abordar con mayor claridad este problema de salud.

La pérdida recurente de la gestación sigue siendo es un problema reproductivo multifactorial y que afecta a una población muy heterogénea; aproximadamente la mitad de los casos no presentan una etiología definida, aún luego de una evaluación exhaustiva.

Los hallazgos presentados en este estudio son acordes con lo reportado en la literatura, en donde alrededor del 50% de las parejas la etiología de la PRG no está determinada, seguidas de alteraciones neuroendocrinas y anatómicas principalmente.

Dentro del protocolo de estudio de PRG, la optimización de recursos representa una limitante así como su carácter retrospectivo; a pesar de ello la información sobre el comportamiento de nuestra población sienta la base para futuras investigaciones; con estudios prospectivos donde el resultado reproductivo visto como recién nacido sano en casa, deberá considerarse como resultado de éxito.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Dijk MM Van, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, Wely M Van, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020; 26(3): 1–12.
2. European Society of Human Reproduction and Embryology. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *Eur Soc Hum Reprod Embryol* [Internet]. 2017;20(November):0–153. Available from: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>
3. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;39(1):31–6.
4. Nybo Andersen AN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*. 2000;320(7251):1708–12.
5. Cohain JS, Buxbaum RE, Mankuta D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):1–7.
6. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: Prospective register based study. *BMJ*. 2019;364:1–8.
7. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2006;21(9):2216–22.
8. Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68(6):445–66.

9. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1234–43.
10. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. *R Coll Obstet Gynaecol*. 2011;RCOG Green(17):1–18.
11. Practice T, Medicine R. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103–11.
12. Mateo Sáñez HA, Mateo-Sáñez E, Hernández-Arroyo L, Rivera-Ramírez P, Mateo-Madrigal M, Mateo-Madrigal V, et al. Recurrent pregnancy loss: A literature review [Pérdida recurrente del embarazo: Revisión bibliográfica]. *Ginecol Obstet Mex*. 2016;84(8):523–34.
13. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: Matched case-control study. *Hum Reprod*. 2004;19(7):1644–6.
14. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: A systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011;29(6):507–13.
15. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2010;94(1):290–5.
16. Ceja Kelly GA, Salas Gutiérrez M de L, Rios Castillo B. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del aborto espontáneo y manejo inicial del aborto recurrente. *Cat Maest Guías Práctica Clínica IMSS-088-08*. 2009;1–50.
17. Asgari A, Ghahremani S, Saeedi S, Kamrani E. The study of chromosomal abnormalities and heteromorphism in couples with 2 or 3 recurrent abortions in Shahid Beheshti Hospital of Hamedan. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(3):201–8.
18. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. Consenso: Aborto Recurrente Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia 2018. 2018;1–40.

19. Seckin B, Sarikaya E, Oruc AS, Celen S, Cicek N. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2012;17(5):393–8.
20. Bashiri A, Ratzon R, Amar S, Serjienko R, Mazor M, Shoham-Vardi I. Two vs. three or more primary recurrent pregnancy losses - Are there any differences in epidemiologic characteristics and index pregnancy outcome? *J Perinat Med*. 2012;40(4):365–71.
21. Van Den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, Dawood F, Vissenberg R, Middeldorp S, et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2013;99(1):188–92.
22. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):92–128.
23. Ali N, Bhatti FA, Khan SA. Frequency of hereditary thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss in Northern Pakistan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(6):1561–6.
24. Anifandis G, Bounartzi T, Messini CI, Dafopoulos K, Sotiriou S, Messinis IE. The impact of cigarette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm®. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(4):777–82.
25. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JOB, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebaek NE, et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open*. 2014;4(9):1–9.
26. Pacey AA, Povey AC, Clyma JA, McNamee R, Moore HD, Baillie H, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. *Hum Reprod*. 2014;29(8):1629–36.
27. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(3).

28. Wang R, Zhou H, Zhang Z, Dai R, Geng D, Liu R. The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(11):1513–8.
29. Goddijn M, Joosten JH, Knegt AC, van derVeen F, Franssen MT, Bonsel GJ. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage. *Hum Reprod.* 2004;19(4): 1013-1017.
30. Bardos J, Hercz D, Friedenthal J, Missmer SA, Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol* 2015;125(6): 1313-1320.

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital

de Ginec Obstetricia No. 3



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PERDIDA RECURRENTE DE LA
GESTACIÓN**

Número de folio: _____ Fecha: _____

Edad (años)	
Índice de masa corporal	
Numero de perdidas gestacionales previas	
Escolaridad	
Tabaquismo	

Estudio por factores:

FACTOR ALTERADO	NO	SI
Genético		
Anatómico		
Inmunológico		
Trombótico		
Endocrino		
Masculino		
Infeccioso		

RECOPILO: NOMBRE Y FIRMA: _____