

Etiología y enfoque diagnóstico del
Aborto Recurrente en el Hospital Universitario de Santander desde Enero de 2013 hasta
Diciembre de 2018

Dalia Margarita Corrales

Director:
Janer Sepúlveda
Especialista en Ginecología y Obstetricia

Codirector:
Gustavo Contreras
Especialista en Genética

Universidad Industrial de Santander
Facultad de Salud
Escuela de Medicina
Especialización en Ginecología y Obstetricia
Bucaramanga
2021

Tabla de Contenido

Introducción	7
1. Pregunta de Investigación	9
2. Objetivos del Estudio.....	10
2.1 Objetivo general.....	10
2.2 Objetivos Específicos.....	10
3. Justificación.	11
4. Población del Estudio.	12
5. Variables	12
6. Metodología	12
7. Análisis Estadístico.....	16
8. resultados	16
9. Discusión.....	28
10. Conclusión	37
Referencias.....	39

Lista de Tablas

Tabla 1.	18
<i>Características basales de la población</i>	18
Tabla 2.	22
<i>Laboratorios solicitados para evaluación de AR en HUS</i>	22
Tabla 3.	23
<i>Laboratorios no recomendados por las guías</i>	23
Tabla 4.	24
<i>Laboratorios solicitados en la primera cita</i>	24
Tabla 6.	28
<i>Diagnósticos relacionados en historia clínica como etiología.</i>	28

Glosario

ANAS:	<i>Antinuclear antibodies</i>
AHA:	<i>American Heart Association</i>
AR:	Aborto Recurrente
ASRM:	<i>American Society of Reproductive Medicine</i>
CEINCI	Comité de Ética para la Investigación Científica de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.
CIE 10:	Décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades
ESHRE:	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
HUS:	Hospital Universitario de Santander
ICMART	<i>International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies.</i>
IMC:	Índice de Masa Corporal
MTHFR:	Metilen-Tetrahidrofolato Reductasa
TSH:	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
SAF:	Síndrome Antifosfolípidos
UIS:	Universidad Industrial de Santander
USA:	<i>The United States of America</i>

Resumen

Título: Etiología y enfoque diagnóstico del Aborto Recurrente en el Hospital Universitario de Santander desde Enero de 2013 a Diciembre de 2018 *

Autor: Dalia Margarita Corrales Durán **

Palabras clave: Aborto Recurrente (AR), Síndrome Antifosfolípido, Trombofilia, Anticoagulante lúpico, factor V Leiden, PC (producto de la concepción)

Descripción:

La evaluación de la etiología en AR puede ser abrumadora tanto para el médico general como para el ginecólogo. Varias sociedades científicas han publicado recientemente guías para establecer recomendaciones para el enfoque diagnóstico de pacientes con esta patología.

Realizamos un estudio observacional de serie de casos en nuestro hospital con el objetivo de conocer las etiologías más frecuentes de AR presentes en nuestra comunidad y las pruebas de diagnóstico más frecuentes realizadas en esta población. Además, evaluamos la adherencia a las guías internacionales NICE y ASRM para el enfoque diagnóstico de AR.

Se revisaron 158 registros de historias clínicas pertenecientes a pacientes diagnosticadas con AR entre 2013 y 2018 en el Hospital Universitario de Santander. Las patologías más frecuentes informadas en las historias clínicas fueron la deficiencia de proteína S, la trombofilia y el cuello uterino incompetente. Los paraclínicos solicitados con mayor frecuencia fueron la Proteína S, Proteína C y antifosfolípido IgG siendo la Proteína S anormal en el 49% de las pacientes evaluadas, el Anticoagulante Lúpico en el 12,8% y la mutación del Factor V Leiden en el 8,5%.

No hubo adherencia total a la guía ASRM, ni a la guía NICE. Hubo adherencia parcial a ambas guías en 65% de la población, definida como la solicitud de alguno de los anticuerpos antifosfolípidos recomendados en las guías. Hubo 3 desviaciones importantes en la adherencia total a las guías: la solicitud casi nula de análisis citogenético del PC, la ausencia de análisis citogenético realizado a los padres y la solicitud de imágenes dirigidas a evaluar la anatomía del útero en sólo el 6,3% de la población a estudio.

Este estudio se propuso como estudio piloto para la elaboración de un protocolo local de manejo de AR.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Janer Sepúlveda Agudelo. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Codirector: Gustavo Adolfo Contreras García. Especialista en Genética.

Abstract

Title: Etiology and diagnostic approach of Recurrent Miscarriage at the Santander University Hospital from January 2013 to December 2018*

Author: Dalia Margarita Corrales Durán**

Key Words: Recurrent pregnancy Loss (RPL), Recurrent Miscarriage, Antiphospholipid Syndrome, Thrombophilia, Lupus Anticoagulant, Factor V Leiden, POC (Product of Conception)

Description:

The evaluation for the etiology in Recurrent Miscarriage may be overwhelming for the primary care physician as well as the gynecology specialist. Several scientific societies have recently published guidelines to establish consensus recommendations for workup of patients with this pathology.

We conducted a cases series observational study in our hospital with the purpose to know the most frequent etiologies of RPL present in our community and the most frequent workup tests done in this population. Additionally, we evaluated the adherence to NICE and ASRM guideline's recommendations for diagnostic approach of RPL.

158 chart records belonging to patients diagnosed with RPL between 2013 and 2018 at the Santander University Hospital were reviewed. The most frequent pathologies reported in the charts were Protein S deficiency, Thrombophilia, and Incompetent Cervix. The most frequent tests done were Protein S, Protein C, and IgG antiphospholipid being abnormal Protein S in 49% of the patients evaluated, Lupus Anticoagulant in 12.8% and Factor V Leiden mutation in 8.5%.

There was no total adherence to ASRM guideline, neither NICE guideline. The authors considered a partial adherence to both guidelines only in 65% of patient population. The partial adherence was defined as the request of lab tests directed to rule out Antiphospholipid Syndrome as recommended by the guidelines. There were 3 major deviations to the total adherence of the guidelines: the almost zero request of cytogenetic analysis of the POC as well as the absent cytogenetic analysis done to the parents and the request of imaging tests directed to assess uterus anatomy in only 6.3% of our study population.

Our study is proposed as a pilot study required to elaborate a local protocol of RPL care.

* Trabajo de Grado

** Faculty of Health. School of Medicine. Director: Janer Sepúlveda Agudelo. Gynecology & Obstetrics specialist. Codirector: Gustavo Adolfo Contreras García. Genetics specialist

Introducción

La pérdida recurrente del embarazo es una condición que afecta entre el 1-5% de mujeres en edad fértil. (Vaiman, 2015) Esta entidad es considerada de origen multifactorial y entre sus causas se han descrito alteraciones anatómicas del útero, defecto de la ploidía del embrión, defectos inmunológicos de la madre, trombofilias, síndrome antifosfolípido, así como desequilibrio del metabolismo de los radicales libres, entre otros. (Vaiman, 2015)

Desde hace más de 2 décadas, el Aborto Recurrente tradicionalmente se definió como 3 o más pérdidas consecutivas del embarazo. La pérdida gestacional debía incluir gestaciones de hasta 22 semanas o menos de 500 gr de peso fetal. (Stirrat, 1990) En 2017, ASRM (Sociedad Americana de Medicina Reproductiva por sus siglas en inglés) publicó un glosario donde se definió el Aborto Recurrente como la pérdida espontánea de 2 o más embarazos clínicos antes de las 22 semanas completas de edad gestacional. (Zegers-Hochschild et al, 2017) ASRM también ha hecho énfasis en que la pérdida de un embarazo clínico sea documentada por ultrasonografía o examen histopatológico ya que las pérdidas autoinformadas por los pacientes pueden no ser exactas. (Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine [ASRM], 2013)

Para el abordaje de esta enfermedad, la guía NICE (Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidado por sus siglas en inglés) en 2011 recomendó el tamizaje preconcepcional para síndrome antifosfolípidos, ya sea con anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina, para aquellas mujeres con historia de aborto recurrente. (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [RCOG], 2011) Esta guía también hace énfasis en la importancia de que estas

pacientes tengan una evaluación con ultrasonido pélvico para descartar malformaciones anatómicas en la madre y un estudio de cariotipo en los productos de la concepción luego de la tercera pérdida consecutiva. (RCOG, 2011). En cuanto al grupo de trombofilias hereditarias, se hace recomendación en la detección de la mutación del factor V de Leiden, mutación del factor II (Protrombina) y deficiencia de proteína S para los abortos en el segundo trimestre. En particular, estas guías no sugieren realizar una evaluación sistemática con referencia a la detección de las deficiencias de proteína C, la antitrombina o mutación de la enzima MTHFR (Metileno-Tetrahidrofolato Reductasa) ya que algunos metaanálisis no muestran una asociación clara con pérdida fetal. (RCOG, 2011) Las recomendaciones que hace esta guía en particular está basada en niveles de evidencia y no hace especificación en cuanto a cuáles paraclínicos deben hacerse inicialmente o si por el contrario deben hacerse las pruebas de manera simultánea. (RCOG, 2011)

Más adelante, en 2012, ASRM también hace recomendaciones acerca del enfoque diagnóstico de esta entidad, descartando primeramente la presencia de factores genéticos, síndrome antifosfolípidos, anatomía uterina anormal, factores hormonales o metabólicos, como causas más frecuentes de Aborto Recurrente. (ASRM, 2012) Esta guía recomienda que los paraclínicos iniciales para el estudio de las pacientes con aborto recurrente deben incluir el cariotipo del producto de la concepción, el análisis del cariotipo de ambos padres, la detección de anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti β_2 glicoproteína I, histerosonografía / histerosalpingografía o histeroscopia y la detección de anomalías tiroideas o de prolactina como exámenes iniciales para el estudio de Aborto Recurrente. (ASRM, 2012).

Posteriormente, en Noviembre de 2017, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE, por sus siglas en inglés) también define el aborto recurrente como la ocurrencia de 2 o más embarazos fallidos y propone sus guías de enfoque y manejo del Aborto Recurrente. En estas últimas guías, recomiendan la evaluación del Aborto Recurrente incluye una historia completa, pruebas endocrinológicas, evaluación anatómica de la cavidad uterina y pruebas de anticuerpos antifosfolípidos. (Atik et al, 2018)

Con este estudio pretendemos comparar las recomendaciones de protocolos internacionales para el diagnóstico correcto del aborto recurrente con la aproximación diagnóstica de esta enfermedad en nuestra institución. En particular, este estudio se enfocó en identificar las recomendaciones de las guías NICE y ASRM para AR en la población estudiada. Dado que la publicación de la guía ESHRE se dio a conocer al final del año 2017 cuando el protocolo del estudio ya había sido concebido y, por otro lado, bajo la asunción que la publicación tardía de esta guía con respecto al lapso programado para la cohorte de este estudio no habría dado espacio para que los especialistas del HUS entrenados en el tema de pérdidas recurrentes la hubieran aplicado.

1. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las causas de Aborto Recurrente y cómo se realiza la evaluación diagnóstica del aborto recurrente en nuestras pacientes del HUS?

2. Objetivos del Estudio

2.1 Objetivo general.

Establecer las causas de Aborto Recurrente en el HUS, la incidencia de cada una de ellas, evaluando a su vez cuáles son los paraclínicos utilizados para confirmar dichas patologías y si al hacer la solicitud de ayudas diagnósticas se siguió alguna guía de manejo para tal fin.

2.2 Objetivos Específicos

Establecer cuáles fueron los diagnósticos relacionados en la historia clínica como causas de aborto recurrente en el HUS.

Establecer la incidencia de cada una de las causas de Aborto Recurrente como motivo de consulta en el Hospital Universitario de Santander.

Establecer cuales paraclínicos fueron solicitados como apoyo diagnóstico para la evaluación de las pacientes con Aborto Recurrente en el HUS y si la solicitud de estos siguió algún lineamiento o protocolo específico para el enfoque diagnóstico de estas pacientes.

3. Justificación.

Revisando la literatura disponible a nivel nacional y regional, encontramos que no existen estudios en Colombia que corroboren la incidencia y las causas de Aborto Recurrente en nuestra población.

Con respecto a la etiología del Aborto Recurrente en América Latina, la mayoría de los estudios publicados en Latinoamérica han indagado la participación de la mutación MTHFR y otras trombofilias heredadas en la etiología del Aborto Recurrente pero los resultados no han sido contundentes en demostrar esta asociación. (Boas et al, 2015)

En particular, un estudio realizado en Colombia concluyó que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) de algunas trombofilias heredadas tales como factor V Leiden, protrombina 20210A, y la Metilen-Tetrahidrofolato reductasa C677T tenían muy baja prevalencia en nuestra población encontrando que la diferencia entre casos y controles no fue estadísticamente significativa. (Cardona et al, 2012) Comparativamente, un estudio en Brasil mostró que los niveles séricos de homocisteína, vitamina B12 y folato no se asociaron con Aborto espontáneo recurrente idiopático. (Boas et al, 2015)

Debido a que puede haber variaciones en la presentación clínica de esta enfermedad en nuestro país, consideramos importante indagar sobre las posibles diferencias con respecto a lo descrito en la literatura. De igual manera, el estudio exhaustivo de la etiología de la enfermedad puede significar la dilapidación de recursos económicos en el abordaje de estas pacientes. La

caracterización del enfoque diagnóstico, la incidencia y las causas relacionadas con esta entidad en nuestro medio serviría en el futuro como un instrumento que permita más adelante la elaboración de un flujograma o lista de chequeo que regule la utilización de los recursos en salud.

Consideramos que este estudio servirá como estudio piloto con el fin de desarrollar más adelante una propuesta de protocolo o guía institucional para el enfoque diagnóstico del Aborto Recurrente en nuestras pacientes.

4. Población del Estudio.

Mujeres mayores de 18 años, a quienes se les realizó el diagnóstico de Aborto Recurrente en el Hospital Universitario de Santander, en el período desde 01 de Enero de 2013 hasta 31 de Diciembre de 2018.

5. Variables

Las variables evaluadas se representan en el Anexo 1.

6. Metodología

Este es un estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos acerca de mujeres a quienes se les realizó diagnóstico de Aborto Recurrente en el Hospital Universitario de Santander por un

periodo de 6 años. Los criterios de inclusión fueron mujeres mayores a 18 años, con historia de 2 o más pérdidas gestacionales igual o inferior a 22 semanas completas de gestación que hayan consultado en el servicio de consulta externa de Ginecología o de Perinatología del HUS desde 01 de Enero de 2013 hasta 31 de Diciembre de 2018. Se excluyeron de este estudio pacientes adultas, mayores a 18 años, quienes cumplan los criterios de inclusión para este estudio, pero en cuyas historias clínicas, la información aportada sea incompleta en cuanto a las siguientes variables: edad, paridad, número de abortos o número de nacidos vivos.

Para establecer el estado nutricional de las pacientes, se calculó en las embarazadas el porcentaje de Peso/ Talla de las Curvas de peso de Rosso-Mardones (Márquez Guillén et al, 2007) y en las no embarazadas se clasificó el IMC según las guías AHA de 2013 en las que un IMC de 25-29.9 define sobrepeso y un IMC mayor de 30 define obesidad. (Jensen et al, 2013)

Se revisaron historias clínicas comprobando los criterios de inclusión y de exclusión tomando la base de datos con códigos CIE 10 del HUS en el *software* DINÁMICA y se revisó el libro de registro estadístico del servicio de Consulta Externa de Perinatología entre 2016 y 2018. Las historias clínicas fueron revisadas por el investigador principal en conjunto con otro investigador del estudio. En este estudio, no se realizaron medidas de control de calidad de datos, tales como doble digitalización, doble revisión de historias clínicas o revisión de las historias clínicas por un tercero.

Se consideró adherencia total a la guía ASRM (ASRM, 2012) si al realizar el diagnóstico de AR se siguieron las siguientes recomendaciones:

- 1) Solicitud de exámenes de primera línea:
 - a. Análisis citogenético de los padres
 - b. Anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anti-b2 glicoproteína I.
 - c. Ecografía Pélvica, sonohisterografía, histerosalpingografía y / o histeroscopia.
 - d. TSH y Prolactina.
- 2) Solicitud de apoyo psicológico mediante Interconsulta a Psicología.

Se consideró adherencia total a la guía NICE del 2011 (RCOG, 2011) si al realizar el diagnóstico de AR se siguieron las siguientes recomendaciones:

1. Solicitud de anticuerpos antifosfolípidos (ya sea anticardiolipinas o anticoagulante lúpico)
2. Solicitud de análisis citogenético en productos de concepción a partir del tercer aborto espontáneo y consecutivos subsecuentes.
3. Solicitud de cariotipo sanguíneo de ambos padres en las pacientes en que el estudio de los productos de la concepción reporta una anormalidad cromosómica estructural no balanceada.

4. Solicitud de ultrasonido pélvico para evaluar la anatomía uterina a todas las mujeres con AR en el primer trimestre y todas las mujeres con uno o más abortos espontáneos en el segundo trimestre.
5. Solicitud de exámenes de detección de trombofilias heredadas, incluida la mutación del gen del factor V Leiden, factor II (protrombina) y proteína S a las mujeres con aborto espontáneo en el segundo trimestre.

Para el análisis de resultados de este estudio, el grupo de investigadores consideró definir la adherencia parcial tanto a la guía ASRM como a la guía ASRM si en algún momento de la evaluación de la paciente se solicitaron los siguientes estudios para determinar la presencia de trombofilia adquirida: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas IgM o IgG o anticuerpos antifosfolípidos IgM o IgG.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del HUS en Mayo de 2020 y aprobado por el comité CEINCI de UIS en Abril de 2020. La revisión de las historias clínicas de las pacientes se realizó en el periodo comprendido entre Junio de 2020 a Febrero de 2021.

De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993, esta investigación se clasificó como investigación sin riesgo debido a que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio y las variables a estudio se consideraron parte de la rutina de la práctica médica. Por lo anterior, este estudio no requirió la implementación de un consentimiento informado para la revisión de las historias clínicas.

7. Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico de las variables categóricas en este estudio se usaron tablas de contingencia, mostrando las frecuencias observadas absolutas y acumuladas. Las variables cuantitativas se expresaron con medidas de centralización (mediana) y dispersión (Recorrido Intercuartil- RIQ). Se usó la versión 12 del software STATA para el análisis de las frecuencias en cada una de las variables estudiadas.

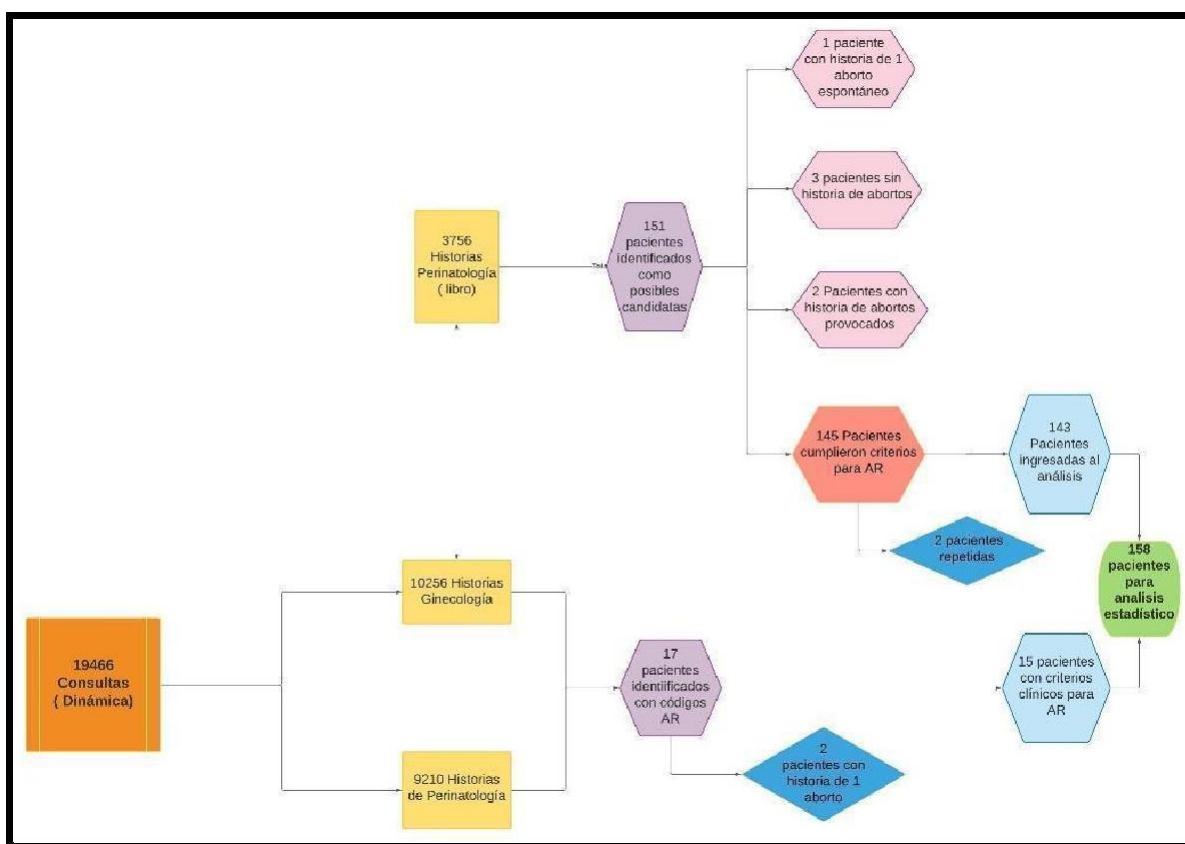
8. resultados

158 pacientes fueron ingresadas al análisis estadístico de los resultados de este estudio. Al revisar la información suministrada en el libro de registro estadístico del servicio de consulta externa de Perinatología del HUS entre los meses de abril de 2016 y junio de 2018, se captaron 151 pacientes de un total de 3756 registros durante este período. Al revisar los códigos del diagnóstico en la plataforma DINÁMICA del Hospital Universitario de Santander se captaron 17 pacientes de un total de 19466 consultas registradas en el área de Ginecología y Perinatología entre el 01 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2018, encontrándose un total de 168 pacientes candidatas para la revisión inicial del estudio. Más adelante, 8 pacientes fueron excluidas del análisis en el momento de revisión de la historia clínica: 3 pacientes no tenían historia de abortos en sus antecedentes obstétricos, 3 pacientes sólo tenían historia de 1 aborto espontáneo por lo cual no cumplieron criterios de inclusión, 2 pacientes con historia de abortos provocados especificados en la historia obstétrica. Al momento de la revisión de la información demográfica de las pacientes, se excluyeron otras 2 pacientes por hallarse repetidas en el estudio (Ver Figura 1).

La edad de las pacientes se ubicó en el rango de los 18 y los 44 años (promedio 29.6 años, DE 6.2). El IMC fue registrado en 132 pacientes (83.6%) mientras que en 26 pacientes (16.4%) no se encontró registro de IMC en las historias clínicas: 53 pacientes (33.5%) estaban en sobrepeso, 34 pacientes (21.5%) cursaron con obesidad y 38 pacientes (24.1%) se clasificaron con IMC normal. Un total de 47 pacientes (29.7%) tuvo historia de 3 embarazos, 45 pacientes (28.4%) tuvieron historia de 4 embarazos y 5 pacientes (3.2%) tenían historia de 2 embarazos.

Figura 1.

Flujograma de selección de pacientes



116 pacientes (73.4%) en la muestra tenían historia de 2 abortos espontáneos y 35 pacientes (22.1%) cursaron con historia de 3 abortos espontáneos mientras que 7 pacientes (4.4%) tenían historias de 4 o más abortos espontáneos. 69 pacientes (43.6%) no tenían registrados nacimientos vivos y 47 pacientes (29.7%) tenían historia de 1 nacido vivo previo al diagnóstico. 91 pacientes (57.5%) tenían registro en sus antecedentes obstétricos de legrado obstétrico previo realizado y hallazgos ecográficos dentro de la historia clínica que corroboraron el aborto en curso, mientras que a 67 pacientes (42.4%) no se les encontró registro previo de reporte de patología o imágenes que corroborasen el diagnóstico. (Ver Tabla 1)

En 15 pacientes (9.4%) se documentó uso de sustancias, siendo el uso de cigarrillo reportado en 7 pacientes (4.5%), el uso de alcohol reportado en 6 pacientes (3.8%) y el uso de Marihuana y Cocaína reportado en 1 paciente (0.6%) cada uno. (Ver Tabla 1)

A 10 pacientes (6.3%) se les solicitó evaluación psicológica como apoyo psicoterapéutico del diagnóstico de Aborto Recurrente.

Tabla 1.

Características basales de la población

Variables	N	%
Edad, media (DE), años	29.6, DE 6.2	

IMC

Sobrepeso	53	33,5
Obesidad	34	21,5
Normal	38	24,1
Bajo peso	7	4,4

Gestacionalidad

G2	5	3,2
G3	47	29,7
G4	45	28,5
G5	33	20,9
G6	15	9,5
mayor o igual a G7	13	8,2

Número de abortos

A2	116	73,4
A3	35	22,1
A4	4	2,5

Mayor o igual a A5	3	1,9
Historia de nacidos vivos previos		
No historia	69	43,7
1 NV	47	29,7
2 NV	27	17,1
3 NV	8	5,1
4 NV	6	3,8
6 NV	1	0,6
Historia de abortos previos		
Confirmado	91	57,6
Relatado	67	42,4
Exposición a tóxicos		
Cigarrillo	7	4,5
Alcohol	6	3,8
Marihuana	1	0,6
Cocaína	1	0,6

Evaluación psicológica

Realizada	10	6,3
No realizada	148	93,7

Nota: NV, nacido vivo. DE= Desviación Estándar

Sólo a 1 paciente (0.6%) se le realizó estudio citogenético como abordaje para el estudio de Aborto Recurrente. A ninguna paciente de la muestra se le realizó estudio citogenético al producto de la concepción. A 147 pacientes (93.0 %) no se les encontró reporte de Eco Pélvica Transvaginal como estudio inicial para evaluar la anatomía y este paraclínico fue anormal en 6 casos (3.8 %): 4 de los casos (2.5%) se les reportó miomatosis uterina y a 2 de los casos (1.3 %) se les reportó útero bicornue. A ninguna paciente (0%) se le realizó Histeroscopia como parte del estudio para Aborto Recurrente. A 1 paciente (0.7 %) se le solicitó realización de Histerosonografía como parte de la evaluación de Aborto Recurrente. La Proteína S fue el laboratorio más solicitado para la evaluación de Aborto Recurrente, con un registro de éste en 100 pacientes (63,3 %) y con resultado anormal en 49 pacientes (49.0 %). El segundo laboratorio más solicitado en esta población fue la Proteína C, solicitada en 92 pacientes (58.2 %), con resultado anormal en 8 pacientes (8.6 %). La Tabla 2 resume los hallazgos de laboratorios solicitados a las pacientes para la evaluación de Aborto recurrente en el HUS (Ver Tabla 2).

Hubo reporte de TSH en 125 pacientes (79.1%), la cual osciló entre 0.03 y 93 uUI/ml (Q1=1.1, Q2=1.7, Q3= 2.8 uUI/ml). La Prolactina fue reportada sólo en 2 pacientes (1,3%) del

total de la muestra, con valores de 23 y 30 ng/dl. Se encontró registro de la glucosa basal en 136 pacientes (86.1%), la cual osciló entre 62 y 193 mg/dl (Q1=74.5, Q2=81, Q3=88 mg/dl).

En 7 pacientes (4.4%) hubo reportes de TSH ≥ 5.0 uUI/ml y en 3 pacientes (1.9%) hubo reporte de TSH ≤ 0.25 uUI/ml. En 5 pacientes (3.2%) hubo reporte de glucosa basal ≥ 110 mg/dl.

Tabla 2.

Laboratorios solicitados para evaluación de AR en HUS

Laboratorio	N	%	Anormal (N)	Anormalidad (%)
Proteína S	100	63.3	49	49.0
Proteína C	92	58.2	8	8.6
IgG antifosfolípidos	79	49.9	0	0
Anticoagulante lúpico	78	49.4	10	12.8
IgM antifosfolípidos	78	49.3	0	0
Anticardiolipina IgG	73	46.2	0	0
Anticardiolipina IgM	72	45.6	1	1.3
Antitrombina III	53	33.5	4	7.5
Factor V Leiden	35	22.5	3	8.5
IgM Anti B2 Glicoproteína I	16	10.3	0	0
IgG anti B2 Glicoproteína I	16	10.3	0	0
Complemento C3	14	8.9	0	0
Complemento C4	14	8.9	1	7.1
Eco pélvica tv	10	6.3	6	60.0
Mutación MTHFR	4	2.5	2	50.0
Anticardiolipina IgA	2	1.3	0	0

Factor II Protrombina	2	1.3	1	50
Análisis CG del padre	1	0.6	0	0
Análisis CG de la madre	1	0.6	0	0
Histerosonografía	1	0.7	0	0
Análisis CG del producto	0	0	0	0
Histeroscopia	0	0	0	0

Nota: AR, Aborto Recurrente. CG: citogenético. HUS, Hospital Universitario de Santander. MTHFR, Metil-Tetrahidrofolato Reductasa.

La Tabla 3 resume los laboratorios no recomendados por las guías NICE o ASRM que fueron solicitados en esta población de pacientes, siendo la Proteína C de la Coagulación, la Antitrombina III y los ANAS, los laboratorios no recomendados más solicitados en 92 pacientes (58.2%), 53 pacientes (33.5%) y 38 pacientes (24.5%), respectivamente.

Tabla 3.

Laboratorios no recomendados por las guías

Laboratorio	N	%
Proteína C	92	58.2
Antitrombina III	53	33.5
ANAS	38	24.5
Complemento C3	14	8.9
Complemento C4	14	8.9
ANCAS	12	7.6

Anti-DNA	12	7.6
Fosfatidil Inositol	6	3.8
Fosfatidil Etanolamina	4	2.5
Mutación MTHFR	4	2.5
Factor vW	2	1.27
Otro ácido fosfatídico	1	0.6
Tiempo de Protrombina	1	0.6
Tiempo Parcial de Tromboplastina	1	0.6
Fosfatidil Serina	1	0.6
ENAS	1	0.6

Nota: ANAS, anticuerpos antifosfolípidos. ANCAS, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Anti-DNA, anticuerpos anti-ADN de doble cadena. MTHFR, Metil Tetrahidrofolato Reductasa. Factor VW, Factor de Von Willebrand. ENAS, Anticuerpos contra antígenos de núcleo extraíbles.

En la primera cita de evaluación de Aborto Recurrente, los laboratorios más solicitados fueron la Proteína S en 99 pacientes (62.7%) y la Proteína C en 88 pacientes (55.7%). En orden descendente, se solicitaron los anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico y anticardiolipinas en 79 pacientes (49.9%), 76 pacientes (48.1 %) y en 73 pacientes (46.2%), respectivamente. (Ver Tabla 4).

Tabla 4.

Laboratorios solicitados en la primera cita.

Paraclínicos primera cita	N	%
Proteína S	99	62.7
Proteína C	88	55.7

Anticuerpos antifosfolípidos	79	50
Anticoagulante lúpico	76	48.1
Anticardiolipinas	73	46.2
Antitrombina III	52	32.9
Factor V de Leiden	35	22.1
ANAS	29	18.3
B2 Glicoproteína I	15	9.5
Anti-DNA	10	6.3
p-ANCA	9	5.7
c-ANCA	9	5.7
Complemento C3	8	5.1
Complemento C4	7	4.4
Fosfatidil Serina/ Etanolamina	4	2.5
Mutación MTHFR	3	1.9
Factor vW	2	1.3
ENAS	2	1.2

NOTA: ANAS, anticuerpos antifosfolípidos. Anti-DNA, anticuerpos anti-ADN de doble cadena P-ANCAS, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos contra mieloperoxidasa (MPO). C-ANCAS, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos contra proteinasa 3 (PR3). MTHFR, Metil Tetrahidrofolato Reductasa. Factor VW, Factor de Von Willebrand. ENAS, Anticuerpos contra antígenos de núcleo extraíbles.

Durante la segunda cita de evaluación, los laboratorios más solicitados fueron la Proteína C de la coagulación en 8 pacientes (5.1%) y el anticoagulante lúpico y la Proteína S solicitados en 7 pacientes (4.4%) cada uno (Ver Tabla 5). La tabla de los paraclínicos solicitados en primera y segunda cita con sus frecuencias acumuladas están representadas en la tabla 5.

Tabla 5.*Paraclínicos solicitados en primera y segunda cita*

Paraclínicos solicitados	N Pri mer a	N Segu nda	N A cu m ul ad o	% Acumula do
Proteína S	99	7	106	67.1
Proteína C	88	8	96	60.8
Anticuerpos antifosfolípidos	79	4	83	52.5
Anticoagulante lúpico	76	7	83	52.5
Anticardiolipinas	73	3	76	48.1
Antitrombina III	52	6	58	36.7
Factor V de Leiden	35	4	39	24.6
ANAS	29	6	35	22.1
B2 Glicoproteína I	15	2	17	10.8
Anti-DNA	10	3	13	8.2
p-ANCA	9	3	12	7.6
c-ANCA	9	2	11	7.0

Complemento C3	8	6	14	8.9
Complemento C4	7	6	13	8.2
Fosfatidil Serina/ Etanolamina	4	NA	4	2.5
Mutación MTHFR	3	1	4	2,5
Factor vW	2	NA	2	1.3
ENAS	2	NA	2	1.2

NOTA: ANAS, anticuerpos antifosfolípidos. Anti-DNA, anticuerpos anti-ADN de doble cadena P-ANCAS, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos contra mieloperoxidasa (MPO). C-ANCAS, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos contra proteinasa 3 (PR3). MTHFR, Metil Tetrahidrofolato Reductasa. Factor VW, Factor de Von Willebrand. ENAS, Anticuerpos contra antígenos de núcleo extraíbles. NA: No Aplica.

En 80 pacientes (50.6%) se relacionó la causa del aborto recurrente en la historia clínica, mientras que en 78 pacientes (49.4%) no se especificó cuál fue la causa de las pérdidas recurrentes. Los diagnósticos más frecuentes relacionados en las historias como causa aborto recurrente fueron la deficiencia de Proteína S, trombofilia e incompetencia cervical. (Ver Tabla 6).

A un total 42 pacientes (26.5%) no se les realizó ningún paraclínico para la evaluación de Aborto Recurrente. En ninguna paciente (0%) hubo adherencia total a la guía NICE o la guía ASRM, presentándose sólo adherencia parcial a la guía NICE y a la guía ASRM en 105 pacientes (66.5 %) para ambas guías. No hubo discordancias en la adherencia parcial a ambas guías en las pacientes evaluadas.

Tabla 6.

Diagnósticos relacionados en historia clínica como etiología.

Diagnósticos relacionados como causa abortos	N	%
Déficit de Proteína S	41	25.9
Trombofilia	17	10.7
Incompetencia cervical	6	3.8
Deficiencia de Antitrombina III	5	3.2
Deficiencia de Proteína C	3	1.9
Mutación MTHFR	2	1.3
Síndrome antifosfolípidos	2	1.3
Deficiencia Factor V de Leiden	2	1.3
Deficiencia de cuerpo lúteo	1	0.6
Útero bicornue	1	0.6

NOTA: MTHFR, Metil-Tetrahidrofolato Reductasa

9. Discusión

La solicitud de paraclínicos para la evaluación del aborto espontáneo recurrente puede ser abrumadora tanto para el médico de atención primaria como para el especialista en ginecología. (Ware y Silver, 2016) Tomando en consideración que solo algunas de las denominadas etiologías de aborto recurrente en mujeres por lo demás sanas están respaldadas adecuadamente por ensayos

de buena calidad, (Ware y Silver, 2016) se hace necesaria la adopción de guías de evaluación creadas por consenso de expertos para la implementación de protocolos locales en cada institución, con el fin de realizar un adecuado enfoque diagnóstico en esta patología. (Gibbins y Porter, 2016)

Para alcanzar los objetivos de este trabajo, el grupo de investigadores acogió la definición de aborto recurrente publicada en 2017 por ICMART (*International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies*, por sus siglas en inglés) en la que aborto recurrente es sinónimo de pérdida gestacional recurrente e incluye aquellas pacientes con historia de 2 o más abortos espontáneos, consecutivos o no consecutivos. (Zegers-Hochschild et al, 2017) Una publicación más reciente de ASRM, ratifica nuevamente esta misma definición. (ASRM, 2020)

Muchos casos de aborto recurrente se explican únicamente por la edad materna avanzada que al igual que la historia reproductiva previa se constituyen en predictores independientes del resultado futuro del embarazo. (Kaiser y Branch, 2016) El riesgo de un nuevo aborto espontáneo aumenta drásticamente después de los 35 años, pasando a ser 50% en mujeres de 40 años o más, y también aumenta después de cada pérdida sucesiva del embarazo, siendo aproximadamente 20% después de 2, llegando al 40% después de tres o más pérdidas de embarazo y del 9% si no hay antecedente de pérdidas. (Chetty y Duncan, 2015) También el pronóstico de un nacimiento vivo posterior disminuye con el aumento del número de abortos espontáneos. Sin embargo, la tasa de nacidos vivos espontáneos llega a ser hasta del 65% después de 3 pérdidas. (Shina y Carp, 2012)

En nuestra población de pacientes el rango de edad tuvo un promedio de 29 años, con un 73% de las pacientes presentando historia previa de 2 abortos espontáneos al momento del

diagnóstico y en sólo un 4.4% de la población del estudio se reportó historia de 4 abortos o más. Igualmente, se encontró que 43.6% de las pacientes no tenían historia obstétrica de nacimientos vivos previos al momento del diagnóstico.

La obesidad también es un factor importante en el contexto de pérdida gestacional recurrente porque está directamente relacionada con el riesgo de recurrencia en comparación con las mujeres de peso normal. (Shahine y Latti, 2015) En un estudio de mujeres con aborto recurrente, las mujeres obesas tenían mayores probabilidades de tener otra pérdida de embarazo en comparación con las mujeres no obesas (OR 1,73; IC del 95%: 1,06 a 2,83). (Lo et al, 2012) En este estudio encontramos que un 21.5% de las pacientes eran obesas y 33.5% estaban en sobrepeso en el tiempo en que fueron evaluadas. De manera similar, la exposición a sustancias, como el alcohol, el cigarrillo, la cocaína y la cafeína, se han asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo. (Chetty y Duncan, 2015) En esta serie de casos, en 4.5% se reportó uso de cigarrillo y en 3.8% se registró antecedente de consumo de alcohol.

La Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM, por sus siglas en inglés) en sus guías del 2012 establece que, a los efectos de determinar si una evaluación de aborto es apropiada, el embarazo se define como un embarazo clínico documentado por ecografía o examen histopatológico. (ASRM, 2012) En esta serie de casos se encontró que en el 42.4% no se encontró registro previo de reporte de patología o imágenes que corroboren la historia de pérdidas gestacionales espontáneas. Los investigadores consideran que la ausencia de un registro adecuado de los antecedentes médicos y ginecoobstétricos en las historias clínicas podrían explicar este porcentaje. El diseño retrospectivo de este estudio no nos permitió determinar con certeza en

cuántas de este 42% de pacientes, los embarazos que fueron reportados como abortos si correspondían efectivamente a abortos espontáneos, según ASRM.

Sobre la base de las directrices recientes de la ASRM en 2012 y la ESHRE en 2017, existe un consenso de que la evaluación inicial del aborto recurrente incluye una historia clínica completa, ciertas pruebas endocrinas tales como la TSH y la Prolactina, evaluación anatómica de la cavidad uterina, el análisis citogenético de los padres y las pruebas de anticuerpos antifosfolípidos.(Khalife et al, 2019) En este estudio se encontró que en sólo 2 pacientes de esta cohorte se reportó resultados de Prolactina con valores < 35 ng /dl en ambas pacientes. De igual manera, se reportó la TSH en 79.1% de las pacientes, con valor de 1.7 uUI/ml en el Intercuartil Q2, el cual es normal tanto para la embarazada como la no embarazada. Debido a que la guía ASRM recomienda descartar la diabetes mal controlada como factor metabólico desencadenante de las pérdidas gestacionales, (ASRM, 2012) en este estudio se registró los valores de glucosa basal en la población de estudio, el cual fue reportado en el 86.1% de las pacientes, con un valor de 81 mg/dl en el Intercuartil Q2, el cual es normal tanto para la embarazada como la no embarazada.

A pesar que el reporte de TSH estuvo en rango anormal en 6.3% de las pacientes y el reporte de la glucosa basal fue anormal en 3.2% de las pacientes, se encontró que no se relaciona en las historias clínicas causas de AR referentes al factor hormonal, excepto la deficiencia de cuerpo lúteo reportado en 1 paciente.

Las aneuploidías fetales representan del 50% al 70% de los abortos espontáneos de menos de 10 semanas de gestación en la población reproductiva general. (Bernardi et al, 2012) Las aneuploidías se encuentran con menos frecuencia en los abortos de mujeres con pérdidas recurrentes, aunque también se ha reportado tasas significativamente altas. (Bernardi et al, 2012) Un estudio publicado en 2017, reportó alteraciones cromosómicas en el 54% de las pacientes con aborto recurrente a las que se le realizó análisis citogenético al producto de la concepción. (Goldstein et al, 2017). En cuanto al análisis citogenético de los padres, la literatura reporta un desbalance cromosómico equilibrado en el 3 al 6% de los casos de aborto recurrente, siendo la translocación, ya sea recíproca o robertsoniana, la aberración más reportada. (Branch et al, 2010) El estudio citogenético de los padres es recomendado por la guía ASRM, (ASRM, 2012) sin embargo en esta población del estudio solo se le solicitó esta evaluación a 1 paciente, el cual se reportó como normal. El cariotipo del producto de la concepción es recomendado por la NICE, (RCOG, 2011) la solicitud de este paraclínico fue nulo en nuestra población del estudio. Los investigadores consideran que un probable desconocimiento de la utilidad de estas pruebas para el abordaje de AR sea la posible explicación de estos resultados.

La evaluación de la anatomía uterina se considera una parte importante de la evaluación para pacientes con aborto recurrente y puede incluir una histerosalpingografía, una ecografía con infusión de solución salina o histerosonografía, una ecografía pélvica o ecografía tridimensional (3D), una histeroscopia diagnóstica o una resonancia magnética. (Shahine y Lathi, 2015) La literatura reporta anomalías uterinas congénitas y adquiridas en el 10% al 15% de las mujeres con aborto recurrente en comparación con el 7% de todas las mujeres en edad reproductiva, (Shahine y Lathi, 2015) por lo que ambas guías ASRM y NICE recomiendan realización de imágenes con

el objetivo de evaluar la anatomía. En este estudio, sólo a un 7% de la cohorte se les solicitó ecografía pélvica transvaginal, encontrando reporte anormal en 3.8% de estas pacientes, a una paciente se le solicitó histerosonografía y a ninguna paciente se le solicitó histeroscopia. A pesar del reporte anormal de ecografía pélvica en el 3.8% de pacientes se encontró que no se relacionó la anatomía anormal en las historias clínicas como la causa de AR, excepto en 1 paciente con útero bicornue. Los investigadores consideran que la no evaluación del factor anatómico en la mayoría de las pacientes en la población estudiada representa una desviación importante en la adherencia a las guías internacionales de AR en nuestra institución.

Con relación a los diagnósticos registrados en la historia clínica como etiología relacionada a los abortos recurrentes, se encontró que la deficiencia de Proteína S y la trombofilia en un 25.9 % y en un 10.7% de las pacientes, respectivamente, fueron las etiologías más reportadas en este estudio. Adicionalmente, encontramos que en las historias clínicas no se especificó si las trombofilias fueron heredadas o adquiridas. En cuanto al tema de las trombofilias heredadas, tanto la guía ASRM (ASRM, 2012) como la guía ESHRE no recomiendan la evaluación de rutina de trombofilias heredadas en ausencia de antecedentes personales de trombosis y / o antecedentes familiares en la paciente con pérdida gestacional recurrente (Atik et al, 2018). Entre tanto, la guía NICE sólo recomienda la realización del factor V Leiden, mutación del gen del factor II (protrombina) y proteína S sólo a las mujeres con historia de abortos en el segundo trimestre. (RCOG, 2011) En la comunidad médica, la hipótesis que las trombofilias heredadas pueden causar no sólo pérdidas de embarazo sino desenlaces perinatales adversos con la hipercoagulabilidad como hallazgo fisiopatológico, ha sido discutida ampliamente, sin embargo, los diversos ensayos de casos y controles realizados en el contexto de AR han arrojado

conclusiones contradictorias con respecto a las trombofilias heredadas y faltan ensayos controlados aleatorios. (Davenport y Kutteh, 2014) Hasta la fecha no se ha establecido un rol causal de las trombofilias heredadas en el AR. (Davenport y Kutteh, 2014) En este estudio, al revisar los diagnósticos expuestos en la tabla 6, encontramos que un 44.3% de los diagnósticos registrados en las historias clínicas corresponden a trombofilias heredadas. En particular, los investigadores consideran un posible sobrediagnóstico de la deficiencia de Proteína S en la población estudiada, reportada como etiología del AR en el 25% de las pacientes, dato que contrasta notablemente con una prevalencia reportada en la literatura que oscila entre 0.2% -0.3% para esta deficiencia. (Khalife et al, 2019) La tendencia de los clínicos a la solicitud en particular de este tipo de exámenes en el contexto de AR se refleja también en estudios internacionales. Una encuesta realizada a médicos en USA sobre la solicitud de paraclínicos en AR ha sugerido que hasta el 40% de los médicos solicitan laboratorios de trombofilias heredadas, contrario a las guías actuales. (Davenport y Kutteh, 2014)

Por el contrario, en este estudio se muestra que los anticuerpos antifosfolípidos del tipo anticardiolipina o anticoagulante lúpico fueron solicitados cada uno en más del 45% de las pacientes estudiadas, lo cual va en acuerdo tanto con las guías ASRM y NICE (RCOG, 2011). La prevalencia de SAF en mujeres con AR varía según los estudios, desde un 6% hasta un 42%, aunque generalmente se acepta que es del 5% al 20%. (El Hachem et al, 2017) En la población de este estudio se encontró resultados anormales en el 14.1% de las pacientes evaluadas con estos anticuerpos, específicamente un 12.8% pacientes tuvo reporte anormal del anticoagulante lúpico y un 1.3 tuvo reporte anormal en la anticardiolipina IgM. Los resultados anteriores se corresponden con lo reportado en la literatura mundial. %. (El Hachem et al, 2017)

Finalmente, el apoyo psicológico con terapia psicoterapéutica aunado a la realización de exámenes médicos y ecográficos semanales ha demostrado tener una influencia positiva en el abordaje del AR en estudios prospectivos pequeños en el contexto de AR. (El Hachem et al, 2017) Esta recomendación específica dada por ASRM en la guía del 2012 (ASRM, 2012) se evaluó en este estudio con la solicitud de interconsulta al servicio de psicología en la población del estudio, el cual se reportó sólo en el 6.3% de pacientes de esta cohorte. La no solicitud de apoyo psicológico en este grupo de pacientes también constituyó una desviación importante de la adherencia a la guía ASRM en este estudio.

La literatura publicada muestra que cuando se utilizan exámenes paraclínicos basados en la evidencia para la evaluación de parejas con AR, aproximadamente el 40% de las parejas tendrán una etiología identificada que podría estar asociada con las pérdidas. (Kutteh, 2015)

Dicho esto, se entiende que a 1 de cada 2 pacientes, es decir la mitad de las pacientes, no se les encontraría una etiología relacionada a las pérdidas gestacionales. (Jaslow et al, 2010) En este estudio se encontró que en 49.4% no se especificó cuál fue la causa de los abortos recurrentes, sin embargo, es importante notar que este porcentaje incluyó a un 27.8 % de pacientes a las cuales no se les realizó ningún paraclínico para la evaluación de Aborto Recurrente. Los investigadores consideran que el enfoque de otras comorbilidades en el motivo de consulta inicial, pudieron haber redireccionado la evaluación de estas pacientes. El anterior escenario reflejaría un error de integralidad en la atención de la paciente con AR. Otra probable explicación al respecto podría haber sido la paridad satisfecha en la paciente con historia de nacidos vivos previos al diagnóstico

de AR, lo cual explicaría una falta de preocupación relacionada con las pérdidas por la misma paciente. Este hecho habría predispuesto al médico tratante a no encaminar la búsqueda de una etiología relacionada a las pérdidas recurrentes.

Entre otros hallazgos importantes, el paraclínico más solicitado en nuestra población fue la proteína S, reportándose en un 62.7% de las pacientes al ser evaluadas durante la primera cita con el especialista. Este estudio en particular no evaluó si el diagnóstico de AR fue realizado estando la paciente en estado de embarazo. Sin embargo, consideramos que el alto porcentaje de deficiencia de Proteína S encontrado en este estudio puede estar relacionado con un descenso fisiológico de los niveles de la Proteína S en las pacientes embarazadas. No obstante, para descartar esta posibilidad sería necesario realizar estudios adicionales enfocados en este hallazgo. De igual manera es de resaltar que la mutación del Factor V de Leiden, solicitada en el 22.1% de la población estudiada, fue reportado como anormal en un 8.5% de las pacientes en las que este paraclínico fue evaluado, lo cual concuerda con una prevalencia del 8% de mutación del Factor V Leiden reportada en la literatura. (American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG], 2002)

Las debilidades de este estudio fueron el diseño retrospectivo del mismo y la falta de implementación de medidas de control de calidad de datos, las cuales fueron previstas por los investigadores durante la elaboración del protocolo del estudio. A pesar de ello, se considera que la información recolectada en este estudio permitirá comparar resultados con estudios de AR en nuestra población en un futuro.

10. Conclusión

Este estudio con serie de casos mostró que no hubo adherencia total a las guías ASRM y NICE en la población de pacientes estudiada con historia de pérdidas recurrentes. Sin embargo, se reportó una adherencia parcial considerable del 66.5 % dada por la solicitud de laboratorios de anticuerpos antifosfolípidos encaminados a descartar trombofilias adquiridas conforme a la recomendación de las guías internacionales. La desviación de la adherencia se correspondió principalmente por una tendencia al sobrediagnóstico en las trombofilias heredadas en las pacientes sin historia previa de evento tromboembólico personal o familiar, la falta de análisis citogenético de los padres o del producto de la concepción en la mayoría de la población estudiada y la baja frecuencia de exámenes solicitados para evaluar la anatomía uterina a través de imágenes diagnósticas recomendadas con este fin. Los resultados anteriores hacen imperiosa la necesidad de crear protocolos de enfoque diagnóstico tanto locales como regionales, acordes con las etiologías más frecuentes reportadas en la literatura para Aborto Recurrente.

La realización de protocolos a nivel local o regional que tengan en consideración no sólo las características propias de la población a estudio sino también la evaluación metodológica de las barreras que dificultan la implementación de guías, (Van Den Boogaard, 2010) identificando a su vez los indicadores de calidad de atención en la evaluación del AR, es una estrategia que ya ha sido propuesta por varios autores. (Van Den Boogaard, 2011)

A pesar del carácter retrospectivo del estudio, el cual consideramos como una debilidad de este, el volumen de pacientes estudiado permitió caracterizar el abordaje de la paciente con AR en

nuestro medio, por lo que las conclusiones esbozadas en este documento permitirán en un futuro la realización de una lista de chequeo o protocolo que permita una mejor aproximación a esta patología.

Referencias

ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Int J Gynaecol Obstet. 2002; 78 (2): 179-90

Bender Atik R, Christiansen O.B., Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy Loss. Hum Reprod Open. 2018; 2018(2):1-12

Bernardi L, Plunkett B, Stephenson M. Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analysis of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation. Fertil Steril. 2012; 98(1):156-61.

Boas WV, Gonçalves RO et al. Metabolism and gene polymorphisms of the folate pathway in Brazilian women with history of recurrent abortion. Bras Ginecol Obstet. 2015; 37 (2): 71-6.

Branch DW, Gibs, Silver R. Clinical practice. Recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010; 363(18):1740-7.

Cardona H, Castañeda SA et al. Lack of Association between Recurrent Pregnancy Loss and Inherited Thrombophilia in a Group of Colombian Patients. Thrombosis 2012; 2012: 1-6

Chetty, M; Duncan, WC. Investigation and management of recurrent miscarriage. Obstetrics and Gynaecology & Reproductive Medicine. 2015; 25 (2):31-36.

Davenport W, Kutteh W. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Mar;41(1):133-44.

El Hachem H, Crepaux V et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Women's Health.* 2017; 9: 331-45.

Gibbins K, Porter TF. The Importance of an Evidence-based Workup for Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2016; 59(3):456-63.

Goldstein M, Svirsky R et al. Does the number of previous miscarriages influence the incidence of chromosomal aberrations in spontaneous pregnancy loss? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(24): 2956-2960.

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: 1234–43.

Jensen M, Ryan D. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014; 129 (25 Suppl 2): S102-38.

Kaiser J, Branch DW. Recurrent Pregnancy Loss: Generally Accepted Causes and Their Management. Clin Obstet Gynecol. 2016; 59(3):464-73.

Khalife D, Ghazeeri G et al. Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile. Semin Perinatol. 2019; 43(2):105-115.

Kutteh W. Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med. 2015; 33(3):161-8.

Lo W, Rai R, Hameed A, Brailsford SR, Al-Ghamdi A, Regan L. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. J Family Community Med 2012;19(3): 167–71.

Márquez Guillén A et al. Consenso Latinoamericano de Diabetes y Embarazo [Internet] La Habana: ECIMED; 2007. https://www.revistaalad.com/pdfs/0802concensos_al.pdf

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012; 98(5):1103-11.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of Infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2013; 99 (1):63.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of Infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2020; 113 (3): 533-535.

RCOG. The investigation and treatment of couples with recurrent first trimester and second-trimester pregnancy loss [Internet]. Green-top guideline no. 17. London: RCOG Press, 2011. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg17/>

Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. Obstet Gynecol Clin North Am. 2015; 42(1):117-34.

Shina A, Carp HJ. Recurrent pregnancy loss - beyond evidence-based medicine. Gynecol Endocrinol. 2012; 28(12):991-2.

Stirrat, GM. Recurrent miscarriage. Lancet. 1990; 336 (8716):673-5.

Vaiman, D. Genetic regulation of recurrent spontaneous abortion in humans. Biomed J. 2015; 38(1):11-24.

Van Den Boogaard E, Goddijn M et al. Development of guideline-based quality indicators for recurrent miscarriage. Reprod Biomed Online. 2010; 20(2):267-73.

Van Den Boogaard E, Hermens R et al. Identification of barriers for good adherence to a guideline on recurrent miscarriage. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011; 90(2):186-91.

Ware D, Silver R. Practical Work-up and Management of Recurrent Pregnancy Loss for Front-Line Clinician. Clin Obstet Gynecol. 2016; 59(3):535-8.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril. 2017; 108(3): 393-406.