

4. Abortos de repetición. Etiología, manejo diagnóstico y terapéutico

REPEATED ABORTIONS: ETIOLOGY, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT

Ana Aparicio Paramio

Médico Interno Residente en Ginecología y Obstetricia en el
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

RESUMEN

El aborto de repetición constituye una entidad clínica compleja y multifactorial que supone un importante reto diagnóstico, terapéutico y emocional. Su heterogeneidad refleja la diversidad de definiciones, factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos implicados, lo que exige un abordaje individualizado y basado en la evidencia. La evolución de las definiciones por parte de sociedades científicas como la ASRM y la ESHRE, que reconocen la relevancia clínica de dos pérdidas gestacionales, permite una evaluación más precoz y potencialmente preventiva.

Aunque su prevalencia global es relativamente baja, el impacto emocional y social es considerable. La edad materna emerge como uno de los principales determinantes pronósticos, en gran parte por el aumento de aneuploidías embrionarias asociadas al envejecimiento ovocitario. Desde el punto de vista etiológico, aproximadamente la mitad de los casos permanecen sin causa identificable, pese a estudios exhaustivos. Entre los factores implicados destacan las anomalías uterinas, los factores genéticos, inmunológicos, endocrinos, trombofílicos y ambientales, lo que refuerza la necesidad de un enfoque multidisciplinar y selectivo.

Las anomalías uterinas y las alteraciones de la receptividad endometrial desempeñan un papel relevante en la patología, mientras que el síndrome antifosfolípido constituye la única causa inmunológica con criterios diagnósticos y tratamiento claramente establecidos. Otros trastornos inmunes y endocrinos pueden contribuir al riesgo gestacional y deben ser adecuadamente identificados y tratados. En el ámbito genético, las anomalías cromosómicas embrionarias son la causa más frecuente de aborto temprano, y el estudio parental y el uso selectivo de diagnóstico genético preim-

plantacional ofrecen opciones de manejo individualizado en casos seleccionados.

El tratamiento dirigido en etiologías identificables mejora significativamente el pronóstico reproductivo, mientras que múltiples intervenciones empíricas carecen de respaldo científico y no se recomiendan de forma rutinaria. En los casos idiopáticos, las modificaciones del estilo de vida y el apoyo psicológico adquieren un papel central. A pesar del aumento del riesgo obstétrico, entre el 50% y el 70% de las mujeres con abortos de repetición no explicados lograrán un recién nacido vivo, lo que subraya la importancia de un mensaje realista pero esperanzador. En conjunto, el manejo del aborto de repetición debe basarse en un enfoque prudente, multidisciplinar y centrado en la paciente, evitando intervenciones innecesarias y promoviendo una medicina reproductiva personalizada.

Palabras clave: Aborto, repetición, aneuploidías, etiología, multidisciplinar, inmunológico, endometrio, genética.

ABSTRACT

Recurrent pregnancy loss is a complex and multifactorial clinical entity that represents a significant diagnostic, therapeutic, and emotional challenge. Its marked heterogeneity reflects the wide range of definitions, risk factors, and underlying pathophysiological mechanisms, highlighting the need for an individualized, evidence-based approach. The evolution of definitions by scientific societies such as ASRM and ESHRE, recognizing the clinical relevance of two pregnancy losses, allows for earlier evaluation and potentially preventive management.

Although the overall prevalence is relatively low, the emotional and social impact is substantial. Maternal age is one of the strongest prognostic determinants, largely due to the increased incidence of embryonic aneuploidies associated with ovarian aging. From an etiological perspective, approximately half of recurrent pregnancy loss cases remain unexplained despite comprehensive evaluation. Uterine anomalies, genetic, immunological, endocrine, thrombophilic, and environmental factors have been implicated, underscoring the importance of a multidisciplinary and selective diagnostic strategy.

Uterine abnormalities and impaired endometrial receptivity play a relevant role in pathogenesis, while antiphospholipid syndrome remains the only immune-mediated cause with well-established diagnostic criteria and effective treatment. Other immune and endocrine disorders may increase pregnancy loss risk and should be appropriately identified and managed. Genetically, embryonic chromosomal abnormalities are the most common cause of early miscarriage, and parental karyotyping and selective use of preimplantation genetic testing offer individualized management options in selected cases.

Targeted treatment in identified etiologies significantly improves reproductive outcomes, whereas many empiric interventions lack consistent evidence and are not routinely

recommended. In unexplained recurrent pregnancy loss, lifestyle optimization and psychological support are essential components of care. Despite an increased risk of obstetric complications, 50–70% of women with unexplained recurrent pregnancy loss will ultimately achieve a live birth, supporting the importance of delivering a realistic yet hopeful prognosis. Overall, management should rely on a patient-centered, multidisciplinary, and evidence-based approach aimed at avoiding unnecessary interventions and advancing personalized reproductive medicine.

Keywords: Abortion, repetition, aneuploidy, etiology, multidisciplinary, immunological, endometrial, genetic.

INTRODUCCIÓN

La pérdida gestacional recurrente, también denominada aborto de repetición, constituye una entidad clínica de significativa relevancia en medicina reproductiva, afectando aproximadamente al 1–5% de las mujeres en edad fértil, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados. Se define clásicamente como la ocurrencia de dos o más pérdidas gestacionales consecutivas, siendo reconocidas por organizaciones como la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) y la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).

Las causas de aborto recurrente son multifactoriales e incluyen anomalías genéticas, alteraciones anatómicas uterinas, disfunciones endocrinas, trombofilias, causas inmunológicas y factores ambientales. Sin embargo, hasta un 50% de los casos permanecen idiopáticos, lo que complica el abordaje clínico y terapéutico [3]. Adicionalmente, factores como la edad materna avanzada y la calidad embrionaria han demostrado tener un impacto significativo en la probabilidad de pérdida gestacional, tanto clínica como bioquímica.

En los últimos años, se ha generado un creciente debate respecto a la inclusión de las pérdidas gestacionales bioquímicas en la definición de aborto recurrente, dado su potencial valor pronóstico y etiológico. La detección temprana de la hormona gonadotropina coriónica humana (β -hCG) ha permitido identificar fallos de implantación que antes pasaban desapercibidos, aportando una visión más completa del espectro de las pérdidas gestacionales.

Este artículo tiene como objetivo analizar la prevalencia, los factores asociados y los criterios diagnósticos actuales del aborto de repetición, con especial atención al rol de la edad materna y a la consideración de los abortos bioquímicos dentro del marco clínico y científico.

DESARROLLO

1. Definición

La definición de abortos de repetición varía en función de sociedades y guías práctica clínica, lo cual dificulta en ocasiones el diagnóstico e inicio de tratamiento

- La OMS históricamente consideraba abortos de repetición como tres o más pérdidas gestacionales consecutivas antes de las 20 semanas

- Sociedades como American Society for Reproductive Medicine (ASRM) han actualizado esta definición para permitir una evaluación más temprana para evitar una tercera pérdida gestacional. La ASRM Define aborto recurrente como dos o más pérdidas gestacionales clínicas confirmadas (con evidencia ecográfica o histopatológica). No es necesario que las pérdidas sean consecutivas.
- El Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, Reino Unido) define pérdida gestacional recurrente como tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de las 24 semanas de gestación. Sin embargo, en la práctica clínica, también se considera evaluar a las pacientes tras dos pérdidas consecutivas, especialmente si existen factores de riesgo (edad materna avanzada, historia reproductiva complicada, etc.).
- La European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Define la pérdida gestacional recurrente como la pérdida de dos o más embarazos clínicamente reconocidos, no necesariamente consecutivos. Incluye tanto abortos espontáneos como embarazos bioquímicos

Los abortos bioquímicos han sido objeto de debate en cuanto a su inclusión dentro de la definición de aborto de repetición. Un aborto bioquímico es una pérdida temprana del embarazo detectada únicamente por pruebas de laboratorio (como un test positivo de β -hCG en sangre u orina), sin evidencia ecográfica de saco gestacional intrauterino. Ocurre típicamente antes de la semana 5 de gestación.

La inclusión depende del consenso clínico y la guía utilizada. Algunas guías europeas y estudios recientes reconocen que múltiples abortos bioquímicos consecutivos pueden tener causas similares a las pérdidas clínicas (como alteraciones genéticas, inmunológicas o trombofílicas):

- La ESHRE (2023) recomienda considerar al menos dos pérdidas gestacionales consecutivas, incluyendo bioquímicas documentadas con β -hCG positiva, como parte de la evaluación clínica.
- La ASRM (American Society for Reproductive Medicine) tradicionalmente se ha centrado en pérdidas clínicamente reconocidas (es decir, con evidencia ecográfica). En muchos estudios epidemiológicos, los abortos bioquímicos no se contabilizan por la dificultad de diferenciarlos de fallos de implantación o ciclos de concepción no confirmados.

Las pacientes que han presentado abortos bioquímicos de repetición tienen mayor riesgo de aborto clínico en embarazos posteriores, especialmente si tienen ≥ 2 pérdidas.

Las causas de los abortos bioquímicos son las mismas que los abortos clínicos: alteraciones cromosómicas embrionarias, fallo de implantación, factores uterinos, endocrinos o inmunológicos. Por último, los abortos bioquímicos de repetición puede indicar un patrón patológico, no simplemente un evento aleatorio.

2. Prevalencia de los abortos de repetición

La prevalencia de los abortos de repetición varía según la definición utilizada y la población estudiada.

La incidencia del aborto espontáneo en la población general es aproximadamente del 15%. A nivel global se estima que aproximadamente el 1-3% de las parejas en edad reproductiva experimentan tres o más abortos espontáneos consecutivos.

A nivel de España: El riesgo de aborto espontáneo en la población general se sitúa alrededor del 12%. La tasa de abortos de repetición es inferior al 5% en parejas con deseo de descendencia.

La prevalencia de los abortos de repetición en función de la edad materna muestra un patrón claro: a mayor edad de la mujer, mayor es la probabilidad de sufrir abortos recurrentes. Esta relación está estrechamente vinculada a factores biológicos como el deterioro de la calidad ovocitaria y el aumento de anomalías cromosómicas embrionarias con el envejecimiento.

Por ejemplo, en mujeres menores de 35 años, alrededor de un 20-30% de los embriones pueden ser aneuploides, esta cifra sube al 50% de los embriones en mayores de 40 años.

3. Factores de riesgo y etiología

La etiología del aborto de repetición únicamente va a poder ser determinada en aproximadamente un 50% de parejas. Las causas etiológicas incluyen causas anatómicas, inmunológicas, genéticas, endocrinas, infecciosas, trombofilias y factores ambientales.

Edad gestacional del aborto e intervalo intergestacional

Existen diversos estudios que investigan la asociación de la edad gestacional a la que se produce un aborto con el intervalo intergestacional recomendado para disminuir la probabilidad de un nuevo aborto.

En un estudio de 2015 de 677 mujeres con una pérdida gestacional entre 6+6 y 10+6 semanas gestacionales, se objetivó que el intervalo intergestacional no interfiere en la tasa de recién nacido vivo a término en el siguiente embarazo.

En otro estudio similar de 2016 dónde se incluyen pérdidas gestacionales entre 14 y 19 semanas un intervalo intergestacional menor de 3 meses se asoció a mayor riesgo de pérdida gestacional recurrente comparado con un intervalo intergestacional de entre 9 y 12 meses (22% VS 11%).

Factores uterinos

Son responsables entre el 10 y el 50% de los abortos de repetición. Las anomalías uterinas congénitas están presentes en el 10 al 15 % de las mujeres con abortos de repetición, en comparación con el 7 % de la población general femenina. La pérdida del embarazo puede deberse a varios factores relacionados con estas anomalías:

- Distensión uterina deficiente
- Implantación anormal, causada por:

- Disminución de la vascularización en un septo uterino
- Aumento de la inflamación
- Reducción en la sensibilidad a las hormonas esteroideas

El útero septo es la anomalía uterina más comúnmente asociada con los abortos de repetición y también la que conlleva el peor pronóstico reproductivo. Es una anomalía congénita del desarrollo mülleriano caracterizada por una separación parcial o completa de la cavidad uterina por un tabique fibroso o fibromuscular. Se forma por un defecto en la reabsorción del septo que resulta de la fusión de los conductos müllerianos durante la embriogénesis.

El septo uterino posee vascularización deficiente, lo que puede dificultar la implantación y el desarrollo embrionario; presenta alteraciones en la receptividad endometrial, afectando la viabilidad del embrión, y puede provocar implantaciones anómalas, malpresentación fetal y restricción del crecimiento intrauterino.

En pacientes con útero septo sin tratamiento:

- La tasa de supervivencia fetal varía entre el 6 % y el 28 %.
- La tasa de aborto espontáneo supera el 60 %.
- Cuanto más largo es el tabique (septo), peor es el pronóstico.

Los miomas submucosos pueden impedir una normal implantación a consecuencia de su posición, una disminución de la capacidad de implantación endometrial especialmente en la zona de decidua que contacta con el mioma o degeneración del mismo con aumento de la producción de citoquinas.

Otros tipos de miomas no tienen una asociación clara en todos los estudios.

Respecto a la adenomiosis, también existen estudios en los que se ha visto que aumenta la tasa de abortos de repetición. Esto se debe probablemente a cambios endometriales inflamatorios asociados a la adenomiosis y a su vez a la endometriosis. En algunos estudios ya se habla de la posibilidad de laparoscopia diagnóstica para estudio de una posible endometriosis/adenomiosis oculta.

La receptividad endometrial es un concepto fundamental en medicina reproductiva y juega un papel clave en el éxito de la implantación embrionaria y, por tanto, en la prevención de abortos de repetición. Se refiere al estado funcional y molecular del endometrio uterino en el cual está preparado para permitir la adhesión, invasión e implantación del embrión. Este estado ocurre durante una fase específica del ciclo menstrual conocida como la ventana de implantación.

La ventana de implantación, en un ciclo de 28 días, tiene lugar aproximadamente entre los días 19 y 21 del ciclo menstrual, y está regulada por los estrógenos y la progesterona, que modifican la arquitectura celular y la expresión génica del endometrio.

Durante esta fase, el endometrio muestra:

- Cambios morfológicos: edema estromal, secreción glandular, y aparición de los pinópodos (proyecciones apicales en las células epiteliales).
- Marcadores moleculares:
 - Integrinas ($\alpha v \beta 3$)
 - Leucemia inhibitory factor (LIF)
 - HOXA10, HOXA11
 - Calbindina-D9k, IGFBP-1
 - Perfil transcriptómico específico (evaluado por test como el ERA – Endometrial Receptivity Array)

Cuando esta preparación es normal, se permite la adhesión del embrión, por tanto su implantación y el desarrollo adecuado de la placenta.

Si esta capacidad está alterada, se ven alterados estos procesos lo que puede provocar infertilidad y abortos de repetición.

En mujeres con abortos de repetición se ha descrito una asincronía entre la etapa de desarrollo del embrión y la ventana de implantación, una menor expresión de integrinas, LIF, y otros factores de implantación; y una inflamación o inmunomodulación anómala: como el desequilibrio entre células NK uterinas, linfocitos T reguladores, y citocinas pro/antiinflamatorias.

Para evaluar esta receptividad endometrial se puede realizar una biopsia endometrial con análisis histológico, una ecografía doppler uterina que evalúa el flujo sanguíneo y la perfusión endometrial, y el Test ERA (Endometrial Receptivity Array) que analiza la expresión génica de más de 200 genes asociados a la receptividad y puede identificar una ventana de implantación desplazada. Este último se utiliza sobretudo en tratamientos de fertilidad como la FIV y, aunque es prometedor, su eficacia específica en abortos de repetición todavía está en estudio.

Otros hallazgos clave en causas y biomarcadores que se están investigando para evaluar esta receptividad endometrial incluyen:

- Defectos primarios en los receptores endometriales
- Deficiencia de células madre uterinas
- Aumento de la senescencia celular (envejecimiento prematuro de las células)

Existen biomarcadores en estudio, que incluyen proteínas, genes y factores inmunológicos implicados en la implantación embrionaria. Algunos ejemplos incluyen integrinas, lecitinas, y moléculas como HOXA10 y LIF. Aún no se usan en la práctica clínica rutinaria.

Respecto a los posibles tratamientos, actualmente las terapias experimentales en investigación:

- Suplementación hormonal personalizada (estrógeno y progesterona ajustados según el perfil del endometrio).

- Terapias con células madre: para regenerar o mejorar la función del endometrio.
- Tratamientos antioxidantes o antiinflamatorios: para mejorar el ambiente uterino en mujeres con senescencia celular aumentada.

Factores inmunológicos

El sistema inmunológico materno normalmente desarrolla una respuesta de tolerancia inmunológica hacia el embrión, que genéticamente es semi-alógeno. En las enfermedades autoinmunes, esta tolerancia puede estar alterada, favoreciendo procesos inflamatorios, trombóticos o de rechazo que interfieren con la gestación.

Se estima que 15–20% de las mujeres con aborto recurrente tienen alguna alteración inmunológica.

Las guías de la ASRM y la ESHRE recomiendan screening inmunológico limitado, priorizando SAF y, en algunos casos, tiroiditis autoinmune.

El lupus eritematoso sistémico se asocia con mayor riesgo de aborto, parto prematuro e insuficiencia placentaria. La presencia de autoanticuerpos (ANA, anti-Ro, anti-La, anti-DNA) puede dañar la placenta o causar complicaciones inmunológicas. El riesgo es mayor si el LES está activo durante el embarazo o si coexiste con SAF.

La enfermedad celíaca no tratada puede alterar la absorción de nutrientes clave y activar una respuesta inmune crónica. Está asociada a infertilidad y mayor riesgo de abortos si no se sigue dieta sin gluten.

Respecto a la tiroiditis autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto), se ha observado que la presencia de anticuerpos antitiroideos (anti-TPO, anti-TG) puede aumentar el riesgo de aborto, incluso en mujeres eutiroideas posiblemente a través de una disfunción inmune generalizada o una menor tolerancia inmunológica al embarazo.

Si bien bastantes enfermedades autoinmunes se han relacionado con malos resultados obstétricos, el síndrome antifosfolípido es la única en que los abortos de repetición son uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad. Se piensa que entre el 5-15% de las pacientes con abortos de repetición están afectas de SAF. Es la causa autoinmune más reconocida y estudiada en relación con los abortos recurrentes. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aCL, anti- $\beta 2$ glicoproteína I, anticoagulante lúpico), causa microtrombosis placentaria, fallo de implantación, e inflamación local.

Asimismo, se está investigando la posible relación con factores inmunológicos alógenos en la pérdida recurrente del embarazo

- Mecanismo similar al rechazo de injertos: En algunos casos, puede deberse a una respuesta inmunitaria similar al rechazo de órganos trasplantados. Si el blastocisto es normal y está intacto, debería estar completamente protegido por las células del trofoblasto. Pero si está genéticamente dañado o incompleto, los antígenos paternos pueden quedar expuestos, desencadenando

una respuesta inmunitaria materna como si fuera un "injerto" extraño.

- Falta de protección inmunológica: Algunas madres con abortos de repetición podrían carecer de componentes inmunológicos clave que protegen al embrión, como:
 - Proteínas reguladoras del complemento (por ejemplo, lectina fijadora de manosa)
 - Citocinas inmunomoduladoras (Th1/Th2/Th3)
 - Citoquinas inhibitorias (como TNF apoptótico)
 - Moléculas HLA específicas (HLA-G, HLA-E, HLA-DR)
- Células NK uterinas (uNK): La disfunción inmunitaria podría involucrar una actividad aumentada de estas células, que regulan el crecimiento placentario y la invasión del trofoblasto.
- Aloinmunización al antígeno P (rara): En algunos casos excepcionales, las madres pueden desarrollar anticuerpos (IgM o IgG3) contra el antígeno P del grupo sanguíneo. Esto se ha asociado con: aborto en más del 50% de los embarazos afectados y restricción del crecimiento fetal en embarazos que continúan. Se ha propuesto el uso de plasmaféresis temprana como posible tratamiento.

Factores endocrinos

- Diabetes mellitus: La diabetes mellitus, particularmente cuando no está bien controlada, se ha asociado con un incremento en el riesgo de pérdida gestacional, incluyendo los abortos de repetición. Aunque su papel en este contexto no es tan directo como el de otras entidades, como el síndrome antifosfolípido, existe una creciente evidencia que relaciona el desequilibrio metabólico crónico con un entorno endometrial subóptimo y alteraciones embrionarias tempranas que pueden comprometer la viabilidad del embarazo. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, los niveles elevados de glucosa antes y durante las primeras semanas de gestación pueden afectar negativamente la implantación embrionaria y el desarrollo inicial del saco gestacional. Se ha demostrado que mujeres con diabetes tipo 1 mal controlada presentan tasas de aborto espontáneo hasta tres veces superiores a las de la población general. La hiperglucemia crónica interfiere en múltiples procesos fisiológicos esenciales para el éxito reproductivo: promueve el estrés oxidativo, altera la vascularización endometrial y placentaria, reduce la receptividad endometrial y afecta la modulación inmunológica materno-fetal, generando un entorno inflamatorio desfavorable para la progresión del embarazo.

Por otra parte, si bien la diabetes gestacional suele manifestarse en etapas más avanzadas del embarazo, su presencia podría reflejar un trastorno metabólico subyacente preexistente que también está presente durante la fase preimplantacional y las primeras semanas de gestación, influyendo negativamente en los resultados reproductivos. En mujeres con antecedentes de aborto de repetición, la detección de alteraciones metabólicas como hiperglucemia, resistencia a la insulina o niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) puede orientar hacia un enfoque terapéutico más integral.

El mecanismo patogénico implica tanto factores endometriales como embrionarios. La hiperglucemia influye negativamente en la calidad ovocitaria, aumenta el riesgo de aneuploidías, altera el perfil de citocinas y compromete la función decidual. Además, puede favorecer un estado protrombótico y proinflamatorio que afecta el desarrollo placentario.

Desde el punto de vista clínico, el control metabólico estricto en mujeres con diabetes preexistente es esencial para reducir el riesgo de abortos. Se recomienda alcanzar niveles de HbA1c inferiores al 6.5% antes de la concepción. La implementación de terapias con insulina de acción intensiva o el uso de tecnología como monitores continuos de glucosa (CGM) pueden optimizar el control glucémico durante el periodo preconcepcional y el embarazo temprano.

En conclusión, aunque la diabetes mellitus no se considera una causa primaria clásica de aborto de repetición, cuando no está adecuadamente controlada puede desempeñar un papel importante en la génesis de pérdidas gestacionales recurrentes. Por tanto, su evaluación y manejo deben formar parte del estudio integral de mujeres con antecedentes de aborto recurrente, especialmente si presentan factores de riesgo metabólicos asociados.

- Síndrome de ovario poliquístico (SOP): es uno de los trastornos endocrinos más comunes en mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia estimada entre el 6% y el 15%, dependiendo de los criterios diagnósticos empleados (Rotterdam, NIH o AE-PCOS). Se caracteriza por la presencia de anovulación crónica, hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y morfológica poliquística del ovario. Aunque el SOP se asocia principalmente con infertilidad, también se ha relacionado con un mayor riesgo de aborto espontáneo e, indirectamente, con abortos de repetición.

Numerosos estudios han observado que las mujeres con SOP tienen tasas más altas de aborto espontáneo, con cifras que oscilan entre el 30% y el 50% en algunas cohortes, en comparación con el 10–15% en mujeres sin este síndrome. Si bien la evidencia directa que relacione el SOP con abortos de repetición es menos abundante y a menudo confusa debido a la heterogeneidad de los fenotipos del SOP, varios mecanismos fisiopatológicos han sido propuestos para explicar esta asociación.

Uno de los principales factores implicados es la resistencia a la insulina, frecuente en mujeres con SOP, incluso en aquellas con normopeso. La hiperinsulinemia resultante puede alterar el entorno endometrial, reducir la receptividad uterina, e interferir con los procesos de implantación y desarrollo embrionario. Asimismo, se ha descrito una mayor prevalencia de hiperhomocisteinemia, disfunción endotelial y trastornos de la coagulación en mujeres con SOP, lo que podría contribuir a fallos de implantación o pérdidas tempranas.

Por otro lado, la hiperandrogenemia, presente en muchas mujeres con SOP, también podría tener un papel en la interrupción precoz del embarazo. Altos niveles de andrógenos pueden afectar negativamente la deci-

dualización del endometrio y el desarrollo embrionario, especialmente si no se controla adecuadamente durante las primeras fases de gestación. Además, se ha observado que algunas mujeres con SOP presentan niveles alterados de progesterona luteal, lo que puede comprometer la estabilización del endometrio durante la fase postovulatoria.

Desde un punto de vista clínico, el riesgo de aborto en mujeres con SOP puede reducirse significativamente mediante un control metabólico adecuado, que incluya pérdida de peso (cuando hay sobrepeso u obesidad), tratamiento con metformina, y apoyo a la fase lútea si es necesario. En mujeres con antecedentes de abortos recurrentes y diagnóstico de SOP, debe realizarse una evaluación completa del perfil endocrino y metabólico, incluyendo insulinemia, andrógenos, hormona luteinizante (LH), y función tiroidea.

En resumen, aunque el SOP no se considera en sí mismo una causa directa de aborto de repetición, su conjunto de alteraciones endocrinas y metabólicas puede generar un entorno desfavorable para el desarrollo embrionario temprano y la implantación exitosa, contribuyendo así al riesgo de pérdidas gestacionales recurrentes. Su detección y manejo precoz son fundamentales en el abordaje integral de las pacientes con abortos de repetición.

- **Patología tiroidea:** El funcionamiento tiroideo normal es esencial para la reproducción, la implantación embrionaria y el desarrollo gestacional temprano. Alteraciones en la función tiroidea, tanto clínicas como subclínicas, así como la presencia de anticuerpos antitiroideos, se han relacionado con un mayor riesgo de pérdida gestacional espontánea y, en algunos casos, con abortos de repetición.

El hipotiroidismo clínico, caracterizado por una elevación de la hormona estimulante de tiroides (TSH) y niveles bajos de tiroxina (T4), se asocia de forma clara con infertilidad, irregularidades menstruales, fallos de implantación y pérdida gestacional temprana. Las mujeres con hipotiroidismo no tratado tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino. En el contexto de aborto de repetición, el hipotiroidismo puede contribuir a una insuficiente preparación endometrial y una alteración del entorno inmunológico materno-fetal.

Además, incluso el hipotiroidismo subclínico (caracterizado por TSH elevada con T4 normal) se ha asociado con un aumento del riesgo de aborto, particularmente en mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos. En mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes, es recomendable mantener los niveles de TSH por debajo de 2.5 mUI/L durante la fase preconcepcional y el primer trimestre.

El hipertiroidismo, menos frecuente en mujeres en edad fértil, también puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo, especialmente cuando se debe a la enfermedad de Graves. El exceso de hormonas tiroideas puede afectar negativamente el desarrollo del trofoblasto y provocar disfunción placentaria. Además, los anticuerpos TSI (thyroid-stimulating immunoglobulins) pueden atravesar la placenta y afectar el eje tiroideo fetal, generando un

ambiente proinflamatorio y desregulado en la interfase materno-fetal. Aunque el hipertiroidismo no está tan directamente asociado con abortos de repetición como el hipotiroidismo, su mal control durante el embarazo puede contribuir a pérdidas gestacionales, por lo que debe corregirse antes de la concepción.

Un aspecto clave en la relación entre disfunción tiroidea y aborto recurrente es la presencia de anticuerpos antitiroideos, especialmente anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-TG). Diversos estudios han demostrado que, incluso en mujeres eutiroideas, la presencia de estos anticuerpos se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo.

El mecanismo fisiopatológico no está completamente dilucidado, pero se propone que estos anticuerpos reflejan una activación inmunológica generalizada o una disregulación del sistema inmune materno, que podría afectar la tolerancia hacia el embrión. También se ha planteado que las mujeres con estos anticuerpos tienen mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo durante el embarazo, lo cual podría contribuir al aumento del riesgo de pérdida.

Un metaanálisis de Thangaratinam et al. (2011) concluyó que las mujeres con anticuerpos antitiroideos tienen el doble de riesgo de aborto espontáneo en comparación con aquellas sin estos anticuerpos, incluso cuando los niveles de TSH y T4 son normales. Por esta razón, algunas guías recomiendan el seguimiento estrecho de la función tiroidea en mujeres con anticuerpos positivos, aunque aún no existe consenso sobre si deben tratar profilácticamente con levotiroxina si son eutiroideas.

En conclusión, las alteraciones tiroideas, tanto clínicas como subclínicas, y la presencia de anticuerpos antitiroideos, representan factores de riesgo relevantes en la fisiopatología del aborto de repetición. La evaluación sistemática de la función tiroidea y de los autoanticuerpos debe formar parte del estudio integral de estas pacientes. El tratamiento temprano y el control endocrinológico adecuado pueden mejorar significativamente las tasas de embarazo exitoso y reducir el riesgo de nuevas pérdidas gestacionales.

- **Aumento de prolactina:** La hiperprolactinemia, definida como un aumento anormal en los niveles séricos de prolactina, es una alteración endocrina relativamente frecuente en mujeres en edad reproductiva. Aunque su asociación más conocida es con la anovulación e infertilidad, diversos estudios también han señalado su posible implicación en la aparición de abortos de repetición.

La prolactina es una hormona secretada por las células lactotrofas de la hipófisis anterior y cumple funciones importantes en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En condiciones normales, participa en la preparación del endometrio para la implantación y en la modulación del sistema inmunológico materno. Sin embargo, cuando sus niveles están crónicamente elevados, puede interferir con la secreción pulsátil de gonadotropinas (LH y FSH), alterando la ovulación, la fase lútea y la producción de progesterona, elementos

todos esenciales para el sostenimiento del embarazo en sus etapas iniciales.

En mujeres con hiperprolactinemia, tanto clínica como subclínica, se han descrito defectos de la fase lútea, con una producción insuficiente de progesterona que puede resultar en una decidualización inadecuada del endometrio y, por consiguiente, en una mayor probabilidad de pérdida gestacional temprana. Asimismo, se ha propuesto que niveles elevados de prolactina podrían alterar el ambiente inmunológico en la interfaz materno-fetal, comprometiendo la implantación y la tolerancia inmunológica del embrión.

Diversos estudios han reportado que mujeres con abortos recurrentes presentan con mayor frecuencia niveles elevados de prolactina, aunque en muchos casos los valores se mantienen dentro de rangos limítrofes o no se manifiestan con sintomatología clínica evidente. El tratamiento de la hiperprolactinemia, particularmente con agonistas dopaminérgicos como cabergolina o bromocriptina, ha demostrado mejorar la función ovárica, restaurar la ovulación y normalizar la fase lútea. En algunas series clínicas, la corrección de los niveles de prolactina en mujeres con antecedentes de aborto recurrente se ha asociado con una reducción significativa de nuevas pérdidas gestacionales y un aumento de las tasas de nacidos vivos.

Desde el punto de vista diagnóstico, es importante identificar y tratar la causa subyacente de la hiperprolactinemia, que puede ser fisiológica (estrés, lactancia), farmacológica (uso de antipsicóticos, antidepresivos, opioides), o patológica (adenoma hipofisario, hipotiroidismo primario). La evaluación debe incluir determinaciones hormonales basales, una resonancia magnética de hipófisis si se sospecha un prolactinoma, y pruebas de función tiroidea, ya que el hipotiroidismo puede inducir hiperprolactinemia por elevación de TRH.

En conclusión, la hiperprolactinemia puede ser un factor contribuyente en la fisiopatología de los abortos de repetición, especialmente cuando coexisten disfunciones ovulatorias o luteales. Su detección y tratamiento adecuado forman parte del abordaje endocrino necesario en mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes, particularmente en aquellas con ciclos irregulares, galactorrea o infertilidad.

Factores genéticos

- **Anomalías cromosómicas:** Las anomalías cromosómicas representan una de las principales causas identificables de pérdida gestacional temprana. Se estima que entre el 50% y el 70% de los abortos espontáneos del primer trimestre presentan alteraciones cromosómicas en el embrión. Sin embargo, su implicación en el contexto específico del aborto de repetición —definido generalmente como la ocurrencia de dos o más pérdidas gestacionales consecutivas— es más compleja y depende de múltiples factores, entre ellos la edad materna, la historia reproductiva previa y la causa subyacente de la anomalía genética.

En mujeres con abortos de repetición, las anomalías cromosómicas pueden encontrarse tanto en los productos

de la concepción como en los progenitores. Las alteraciones embrionarias más frecuentes incluyen aneuploidías numéricas (como trisomías, monosomías y triploidías), que habitualmente se producen de manera esporádica por errores en la meiosis. Estas anomalías tienden a ser más comunes a medida que avanza la edad materna, lo que explica en parte el aumento del riesgo de aborto espontáneo en mujeres mayores de 35 años. No obstante, cuando estas pérdidas se repiten, es esencial investigar la posibilidad de anomalías estructurales balanceadas en los padres.

Las anomalías cromosómicas estructurales balanceadas, como las translocaciones recíprocas o translocaciones robertsonianas, se encuentran en aproximadamente el 2% al 5% de las parejas con abortos de repetición, una frecuencia considerablemente mayor que en la población general fértil (donde se estima en torno al 0.2%). Aunque los portadores de estas anomalías suelen ser fenotípicamente normales, pueden generar gametos con desequilibrios genéticos que derivan en embriones inviables o con cariotipos incompatibles con el desarrollo postimplantación. Esto puede provocar pérdidas gestacionales tempranas y recurrentes.

Por tanto, las anomalías cromosómicas, tanto embrionarias como parentales, representan una causa importante de aborto recurrente. La evaluación genética debe ser considerada en todas las parejas con historia de abortos de repetición, especialmente si las pérdidas se han producido en el primer trimestre o si existen antecedentes familiares sugestivos. La identificación de una causa genética permite establecer un pronóstico más claro y plantear opciones reproductivas individualizadas, contribuyendo así a un abordaje más eficaz y humano del problema.

- **Factores hereditarios:** Las mujeres con abortos de repetición idiopáticos tienen un mayor riesgo de abortos de repetición en familiares de primer grado, posiblemente por tipos HLA compartidos, defectos de coagulación heredados, disfunciones inmunológicas y otros factores genéticos aún no definidos.
- **Polimorfismos en receptores de progesterona y abortos de repetición:** La progesterona es una hormona esteroidea esencial para el establecimiento y mantenimiento del embarazo. Actúa sobre el endometrio, facilitando su transformación secretora, regulando la inmunotolerancia materna hacia el embrión y estabilizando el miometrio para prevenir contracciones prematuras. Estos efectos son mediados principalmente por los receptores de progesterona (PR), los cuales se expresan en varias isoformas, especialmente A y B, y se codifican por el gen PGR localizado en el cromosoma 11q22-q23. Alteraciones en la función de estos receptores, debidas a variaciones genéticas, pueden comprometer la respuesta endometrial a la progesterona y, por lo tanto, el éxito de la gestación.

Diversos estudios han explorado la asociación entre polimorfismos genéticos en el gen del receptor de progesterona (PGR) y la ocurrencia de abortos de repetición. Uno de los polimorfismos más estudiados es el deno-

minado +331G/A, ubicado en la región promotora del gen PGR. Este polimorfismo afecta la relación de expresión entre las isoformas A y B del receptor. En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio funcional entre ambas, pero alteraciones en su proporción pueden modificar la respuesta tisular a la progesterona. El alelo A se ha asociado con un aumento en la expresión del receptor B, que puede tener un efecto diferente sobre la regulación de genes críticos para la decidualización y la implantación.

Además del polimorfismo +331G/A, se ha investigado el polimorfismo PROINS, que incluye una inserción de 306 pb en el intrón 7 del gen PGR, acompañada de variantes sinónimas adicionales. Esta variante ha sido asociada en algunas cohortes con una reducción en la funcionalidad del receptor, lo cual podría interferir con la acción inmunomoduladora y antiinflamatoria de la progesterona durante las primeras fases del embarazo. Sin embargo, los resultados de los estudios que analizan la relación entre PROINS y aborto recurrente han sido contradictorios, probablemente debido a diferencias en el tamaño muestral, la heterogeneidad poblacional y la metodología utilizada.

La influencia de los polimorfismos del receptor de progesterona en los abortos de repetición parece ser más relevante en combinación con otros factores genéticos o ambientales. Por ejemplo, se ha sugerido que ciertos genotipos pueden aumentar la susceptibilidad a condiciones como deficiencia de la fase lútea, alteraciones de la receptividad endometrial o disfunciones inmunológicas, que a su vez favorecen las pérdidas gestacionales recurrentes.

En términos clínicos, el análisis genético de los polimorfismos en el receptor de progesterona no forma parte todavía del estudio rutinario de los abortos de repetición, debido a la falta de consenso y de evidencia concluyente sobre su valor diagnóstico o pronóstico. No obstante, en un futuro próximo, el perfil genético individual podría desempeñar un papel importante en la medicina reproductiva personalizada, especialmente en mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes sin causa aparente, donde los factores genéticos sutiles podrían tener un papel clave.

Trombofilias

Las trombofilias son un conjunto de trastornos adquiridos o hereditarios que predisponen a un estado de hipercoagulabilidad, incrementando el riesgo de formación de trombos en el sistema vascular. Su asociación con abortos de repetición ha sido objeto de numerosos estudios, dado que la adecuada perfusión placentaria depende de un equilibrio hemostático delicado que, al alterarse, puede comprometer la viabilidad gestacional.

Las trombofilias hereditarias más frecuentemente evaluadas en el contexto del aborto recurrente incluyen la mutación del factor V Leiden, la mutación del gen de la protrombina (G20210A), la deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteína S, así como las variantes genéticas relacionadas con la hiperhomocisteinemia, como la mutación del gen MTHFR. Estas alteraciones pueden favorecer la formación

de microtrombos en la circulación uteroplacentaria, ocasionando infartos placentarios, isquemia tisular y fallo en la implantación o desarrollo embrionario.

Además, las trombofilias adquiridas, en especial el síndrome antifosfolípido, juegan un papel destacado en el aborto de repetición. Este síndrome autoinmune se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, como anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti-β2 glicoproteína I, que inducen disfunción endotelial, activación plaquetaria y alteraciones en la coagulación. Clínicamente, está asociado con eventos trombóticos arteriales y venosos, así como con pérdidas gestacionales recurrentes, principalmente en el primer trimestre.

La patogenia de los abortos en pacientes con trombofilia parece estar relacionada con la formación de trombos en las arterias y venas uterinas y placentarias, provocando una reducción en el flujo sanguíneo, daño al tejido placentario y una respuesta inflamatoria local que impide el correcto desarrollo embrionario. Este fenómeno se traduce en una incapacidad para mantener el embarazo, reflejada en abortos recurrentes y, en casos más severos, en complicaciones obstétricas como la preeclampsia o el retraso de crecimiento intrauterino.

4. Diagnóstico de abortos de repetición

El pronóstico de las pacientes con abortos de repetición suele ser bueno, y se suele conseguir un embarazo a término aunque no se haya realizado un diagnóstico y un tratamiento etiológico de los abortos de repetición.

Historia clínica y exploración física

Es el punto mínimo y fundamental de parejas afectas de pérdidas gestacionales recurrentes. Es importante que la historia clínica incluya una descripción de la edad gestacional y de las características de cada pérdida gestacional previa.

Otros puntos importantes a tener en cuenta son el antecedente de legrados o otras intervenciones uterinas que hayan podido causar adherencias en la cavidad uterina; irregularidades en el ciclo menstrual o galactorrea que sugieran una disfunción endocrina; historia de anomalías congénitas o de cariotipo, o si se llegó a detectar actividad cardíaca en alguno de los abortos previos (un aborto posterior a detección de latido cardíaco se ha visto más relacionado con anomalías cromosómicas)

Igualmente se debe interrogar acerca de historia personal de trombosis venosas o arteriales, sugestivas de síndrome antifosfolípido

Respecto a la exploración física, debe incluir una exploración general prestando atención a signos de endocrinopatía (hirsutismo, galactorrea) y una exploración ginecológica básica.

En último punto, se debería incluir una evaluación de salud mental, incluyendo un screening de depresión/ansiedad. La salud mental desempeña un papel fundamental en el bienestar integral de las mujeres, especialmente en

el contexto reproductivo. Los abortos de repetición, definidos como la pérdida de dos o más embarazos consecutivos, constituyen una experiencia emocionalmente devastadora que puede impactar negativamente en la salud psicológica de las pacientes. La relación entre la salud mental y los abortos de repetición es bidireccional: por un lado, el estrés, la ansiedad y la depresión pueden influir en la función reproductiva y, por otro, la experiencia de pérdidas gestacionales recurrentes puede desencadenar o exacerbar trastornos mentales.

Diversos estudios han demostrado que las mujeres con antecedentes de abortos de repetición presentan una mayor prevalencia de trastornos psicológicos, incluyendo depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de estrés postraumático. Estos estados emocionales pueden alterar la regulación neuroendocrina, afectando la secreción de hormonas como el cortisol y la progesterona, las cuales son cruciales para la implantación y el mantenimiento del embarazo.

Además, el estrés crónico y la ansiedad persistente pueden inducir cambios en el sistema inmunológico, favoreciendo un estado proinflamatorio que podría contribuir a alteraciones en la receptividad endometrial y a un ambiente uterino menos favorable para la implantación embrionaria. Asimismo, las conductas asociadas a trastornos mentales, como el tabaquismo, la ingesta de alcohol o el incumplimiento en el seguimiento médico, pueden aumentar el riesgo de complicaciones obstétricas y pérdidas gestacionales.

El impacto psicológico de los abortos de repetición no se limita a las pacientes, sino que también afecta a sus parejas y a la dinámica familiar, generando estrés adicional y alteraciones en la relación de pareja, factores que pueden influir en el pronóstico reproductivo.

Por lo tanto, el abordaje integral de las mujeres con abortos de repetición debe incluir una evaluación y manejo adecuado de su salud mental. La intervención temprana con apoyo psicológico, terapias cognitivo-conductuales, y en casos necesarios, tratamiento farmacológico, puede mejorar el afrontamiento emocional y potencialmente favorecer mejores resultados reproductivos. La inclusión de profesionales de la salud mental en el equipo multidisciplinario de atención reproductiva es, por tanto, un componente esencial para optimizar el cuidado y bienestar de estas pacientes.

Pruebas complementarias

- **Cariotipo:** El estudio del cariotipo constituye una herramienta diagnóstica clave en la evaluación de las parejas que presentan abortos de repetición. Se estima que entre un 2% y un 5% de estas parejas presentan una alteración cromosómica estructural balanceada, como translocaciones recíprocas, translocaciones robertsonianas o inversiones. Aunque estas anomalías no suelen manifestarse fenotípicamente en los portadores, sí pueden generar gametos con desequilibrios cromosómicos, los cuales, al ser transmitidos al embrión, conducen con frecuencia a fallos en el desarrollo y pérdidas gestacionales tempranas.

El cariotipo convencional, mediante bandeo G, permite la detección de estas anomalías estructurales en los proge-

nitores. Cuando se identifica una alteración, es fundamental realizar asesoramiento genético, ya que el riesgo reproductivo puede variar dependiendo del tipo de anomalía y del cromosoma involucrado. Además, estas parejas pueden beneficiarse de técnicas de reproducción asistida con diagnóstico genético preimplantacional (DGP), lo cual permite seleccionar embriones cromosómicamente normales para transferir al útero.

Además del análisis parental, el estudio del cariotipo en el producto abortivo puede ofrecer información diagnóstica valiosa. Se estima que entre el 50% y el 70% de los abortos espontáneos del primer trimestre están asociados a aneuploidías numéricas, como trisomías, monosomía X o triploidías. La identificación de una anomalía cromosómica en el embrión sugiere una causa esporádica y reduce la probabilidad de una alteración parental estructural. Por el contrario, si el embrión presenta un desequilibrio estructural, debe investigarse la posibilidad de una translocación balanceada en uno de los padres.

El valor predictivo del cariotipo es especialmente relevante en parejas con tres o más abortos consecutivos, o en aquellas en las que se han detectado anomalías cromosómicas en abortos anteriores. En mujeres jóvenes sin otros factores de riesgo evidentes, la probabilidad de encontrar una alteración cromosómica parental es mayor que en mujeres de edad avanzada, donde predominan las aneuploidías de novo asociadas a errores meióticos.

A pesar de su utilidad, el cariotipo convencional tiene limitaciones, ya que no detecta anomalías submicroscópicas ni variantes genéticas de pequeño tamaño. En este sentido, técnicas más recientes como la hibridación genómica comparada (CGH array) o la secuenciación genómica han demostrado una mayor capacidad diagnóstica, especialmente en casos con cariotipos aparentemente normales y abortos recurrentes sin causa identificada.

- **Evaluación uterina:** desde el punto de vista diagnóstico, existen diversas técnicas de imagen que permiten una evaluación detallada de la anatomía uterina. La ecografía transvaginal en dos dimensiones es el primer paso habitual, aunque su precisión puede ser limitada en la detección de malformaciones congénitas. La ecografía tridimensional (3D) y la histerosonografía con infusión salina ofrecen una caracterización más detallada de la cavidad endometrial y de la morfología uterina. La resonancia magnética (RM) es especialmente útil en casos complejos, ya que permite diferenciar con claridad las estructuras del útero y evaluar simultáneamente otras alteraciones pélvicas.

La histeroscopia es el método de referencia para la evaluación directa de la cavidad endometrial y permite el diagnóstico y tratamiento simultáneo de las alteraciones intrauterinas. En combinación con la laparoscopia, puede ser utilizada para confirmar la naturaleza de anomalías congénitas y diferenciarlas de variantes anatómicas como el útero arcuato.

Las principales sociedades científicas de reproducción, como la American Society for Reproductive Medicine (ASRM), la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), han establecido recomendaciones específicas respecto a las pruebas diagnósticas más apropiadas para valorar la morfología uterina en mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes.

Según estas guías, la primera línea de estudio incluye la ecografía transvaginal bidimensional, por ser una técnica no invasiva, accesible y de bajo coste. No obstante, su sensibilidad para detectar anomalías congénitas del útero o alteraciones intracavitarias es limitada, por lo que se recomienda complementar esta exploración con métodos más precisos si los hallazgos son dudosos o si se persiste sin diagnóstico.

La ecografía tridimensional (3D) es actualmente una de las herramientas más recomendadas por ESHRE y ASRM para la evaluación anatómica del útero en este contexto. Esta técnica permite una reconstrucción volumétrica precisa de la cavidad endometrial y del contorno externo del útero, lo que la hace especialmente útil para diferenciar malformaciones congénitas como el útero septado, bicornue o arcuato, cuya distinción tiene implicaciones clínicas relevantes.

La histerosonografía con infusión salina (SIS) es otra técnica ampliamente aceptada para la evaluación de la cavidad uterina. Consiste en la instilación de suero salino estéril en la cavidad endometrial bajo control ecográfico, lo que mejora la visualización de pólipos, sinequias y miomas submucosos. Es mínimamente invasiva, bien tolerada y tiene una alta sensibilidad y especificidad, por lo que la ASRM la recomienda como una herramienta de segunda línea en la evaluación de la cavidad.

La histeroscopia sigue siendo el estándar de referencia para la visualización directa de la cavidad uterina. Permite tanto el diagnóstico como el tratamiento de lesiones intracavitarias en un solo procedimiento. Está indicada especialmente cuando otras pruebas muestran hallazgos sospechosos o cuando hay una alta sospecha clínica. Las guías de ESHRE y SEF apoyan su uso en casos seleccionados dentro del estudio del aborto recurrente, aunque no se recomienda como método de primera línea de forma rutinaria.

Por su parte, la resonancia magnética (RM) se reserva para casos complejos o cuando otras pruebas no permiten establecer un diagnóstico claro. Su utilidad radica en la capacidad para diferenciar entre tipos de malformaciones uterinas congénitas, sobre todo cuando se requiere evaluar simultáneamente la estructura miometrial y el tracto genitourinario.

- **Despistaje de SAF (Síndrome Antifosfolípido):** El diagnóstico del SAF se basa en los criterios establecidos por la clasificación de Sapporo, revisada en Sidney (2006), que combinan manifestaciones clínicas con hallazgos serológicos. Para que el diagnóstico sea válido, se requiere la presencia de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio, confirmados en dos ocasiones separadas por al menos 12 semanas.

Los criterios clínicos obstétricos incluyen:

1. Una o más muertes fetales no explicadas de un feto morfológicamente normal a partir de la décima semana de gestación.
2. Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación, debido a eclampsia, preeclampsia severa o insuficiencia placentaria.
3. Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la décima semana de gestación, sin causa aparente.

Los criterios serológicos diagnósticos son:

1. Presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL) de isotipo IgG y/o IgM en títulos medios o altos.
2. Presencia de anticuerpos anti-β2-glicoproteína I (anti-β2GPI), IgG y/o IgM.
3. Anticoagulante lúpico (LA) positivo mediante pruebas funcionales de coagulación.

Estos anticuerpos deben estar presentes en suero o plasma en al menos dos determinaciones separadas por 12 semanas, ya que su positividad transitoria puede deberse a infecciones o situaciones inflamatorias agudas.

Es importante destacar que la presencia aislada de anticuerpos antifosfolípido sin manifestaciones clínicas no es suficiente para establecer el diagnóstico de SAF. Además, la intensidad del perfil serológico tiene valor pronóstico: los pacientes con triple positividad (aCL, anti-β2GPI y LA) tienen mayor riesgo de complicaciones obstétricas y trombóticas que aquellos con positividad aislada.

En mujeres con abortos de repetición y sospecha clínica de SAF, la evaluación serológica forma parte del estudio estándar recomendado por guías internacionales como las de la American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), la European League Against Rheumatism (EULAR) y la Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

- **Estudio de la función tiroidea:** forma parte del abordaje clínico integral en mujeres con abortos de repetición, dado que tanto las disfunciones tiroideas manifiestas como subclínicas se han relacionado con un aumento del riesgo de pérdida gestacional. El eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo desempeña un papel fundamental en la regulación del entorno hormonal del embarazo, y sus alteraciones pueden interferir con la implantación, el desarrollo embrionario temprano y el mantenimiento del embarazo.

El hipotiroidismo clínico, caracterizado por niveles elevados de TSH (hormona estimulante del tiroides) y bajos de T4 libre (tiroxina), se asocia de forma consistente con infertilidad, aborto espontáneo, parto prematuro y complicaciones gestacionales. En estos casos, el tratamiento sustitutivo con levotiroxina es esencial para restablecer la función tiroidea y mejorar los resultados reproductivos.

Más controvertido es el papel del hipotiroidismo subclínico, definido por una TSH elevada con T4 libre normal. Diversos estudios han encontrado una relación entre esta alteración y el aumento del riesgo de aborto, aunque los resultados no son concluyentes. No obstante, muchas sociedades científicas, incluyendo la American Thyroid Association (ATA) y la Sociedad de Endocrinología, recomiendan tratar el hipotiroidismo subclínico en mujeres con antecedentes de pérdidas gestacionales o que están buscando embarazo, especialmente si los niveles de TSH superan los 2.5 mIU/L.

El hipertiroidismo también puede estar asociado con aborto espontáneo, especialmente cuando es causado por enfermedad de Graves no controlada. En estos casos, la evaluación debe incluir TSH, T4 libre, T3 y anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAb), y el tratamiento debe adecuarse cuidadosamente durante el embarazo, preferentemente con antitiroideos como el propiltiouracilo en el primer trimestre.

Un componente adicional de gran interés es la presencia de anticuerpos antitiroideos, principalmente los anti-peroxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg), incluso en mujeres eutiroideas. Diversas investigaciones han señalado una mayor prevalencia de anticuerpos antitiroideos en mujeres con aborto recurrente, lo que sugiere un posible mecanismo autoinmune que afectaría la tolerancia inmunológica materna al embrión. Aunque el mecanismo exacto no está completamente aclarado, se plantea que la presencia de estos anticuerpos podría reflejar un estado inflamatorio generalizado que perjudica la implantación o el desarrollo embrionario temprano.

Por este motivo, las guías clínicas como las de la ATA y la European Thyroid Association recomiendan incluir el estudio de TSH y anticuerpos anti-TPO en la evaluación inicial de las pacientes con abortos de repetición. En casos de TSH elevada o presencia de anticuerpos, puede valorarse el inicio de tratamiento con levotiroxina, incluso en mujeres con función tiroidea dentro del rango normal, aunque esta conducta sigue siendo motivo de debate.

5. Tratamientos en pacientes con abortos de repetición

El enfoque terapéutico de los pacientes con abortos de repetición depende directamente de la etiología identificada. Así, se contemplan intervenciones como la cirugía correctiva en malformaciones uterinas, el tratamiento anticoagulante en mujeres con síndrome antifosfolípido, la terapia hormonal sustitutiva en alteraciones endocrinas, o el uso de técnicas de reproducción asistida con diagnóstico genético preimplantacional en casos de anomalías cromosómicas. Sin embargo, a pesar de los avances en el conocimiento, una proporción importante de casos sigue catalogándose como de causa desconocida, lo que ha dado lugar al desarrollo de terapias adyuvantes y experimentales, entre ellas la inmunoterapia, los suplementos de micronutrientes, los moduladores de la respuesta inflamatoria y las intervenciones psicológicas de apoyo, cuya eficacia aún se encuentra en evaluación.

A. Tratamientos dirigidos

- **Pacientes con alteraciones cromosómicas:** el manejo debe comenzar con consejo genético centrado en la pareja, que explique riesgos de recurrencia, alternativas y limitaciones de cada técnica. En portadores de reordenamientos cromosómicos estructurales equilibrados, las opciones incluyen: concepción espontánea con cribado prenatal (biopsia corial o amniocentesis) y seguimiento estrecho; fecundación in vitro (FIV) con diagnóstico genético preimplantacional para reordenamientos estructurales (PGT-SR) —o PGT-M si existe una enfermedad monogénica—, que reduce la probabilidad de transferir embriones desequilibrados y puede evitar interrupciones por anomalías, aunque la evidencia sobre mejora de la tasa de nacido vivo frente a concepción natural es heterogénea; y donación de gametos cuando se desee minimizar el riesgo genético.

En parejas sin reordenamientos estructurales, el uso de PGT sigue siendo controvertido. ESHRE y RCOG señalan que no hay pruebas concluyentes de que aumente la tasa de nacido vivo a nivel de pareja frente al manejo expectante, por lo que no se recomienda su uso rutinario en AR no explicado; su empleo debe individualizarse (edad, reserva ovárica, valores/expectativas de la pareja) tras exponer beneficios, riesgos (incluida la posibilidad de diagnóstico erróneo o exclusión de embriones potencialmente viables, p. ej., mosaicos) y costes. ACOG, de forma concordante, subraya las limitaciones de PGT-A y la necesidad de confirmación prenatal estándar si se utiliza. Metaanálisis recientes sugieren un posible beneficio en determinados escenarios, pero la calidad global de la evidencia sigue siendo baja y faltan ensayos aleatorizados comparando FIV+PGT-A frente a manejo expectante en abortos de repetición; por ello, la decisión debe tomarse caso a caso dentro de un proceso de toma de decisiones compartida.

- **Manejo de las anomalías uterinas:** como ya se ha visto anteriormente, las anomalías uterinas representan entre el 10 y el 15% de las causas identificables de abortos de repetición, y se dividen en dos grandes grupos: congénitas (septos, útero unicorne, bicorne, didelfo, arcuato) y adquiridas (miomas submucosos, sinequias, pólipos endometriales). Su impacto se explica por alteraciones en la cavidad endometrial que dificultan la implantación y desarrollo embrionario, generan alteraciones de la vascularización o incrementan el riesgo de contracciones uterinas anómalas.

Las guías recomiendan realizar un estudio anatómico uterino en toda paciente con AR, utilizando métodos de alta precisión: histerosonografía, histeroscopia o resonancia magnética. La histeroscopia diagnóstica se considera el gold standard, ya que además permite tratamiento en el mismo acto quirúrgico.

El útero septo es la anomalía congénita más comúnmente asociada con AR. Estudios observacionales han mostrado una mayor tasa de aborto en mujeres con septo en comparación con controles. El tratamiento recomendado es la resección histeroscópica del septo (metroplastia histeroscópica), técnica mínimamente

invasiva que ha demostrado mejorar las tasas de recién nacido vivo. La ESHRE (2023) y RCOG (2023) sugieren la resección del septo en mujeres con abortos de repetición y septo confirmado, siempre tras descartar otras etiologías concomitantes.

El ACOG coincide en que la histeroscopia es el abordaje de elección, aunque resalta que la evidencia sobre beneficio absoluto aún necesita más ensayos aleatorizados.

En otras anomalías (útero bicorne, unicorne, didelfo) el papel del tratamiento quirúrgico es más limitado. La metroplastia abdominal o laparoscópica (Strassman) se reserva a casos seleccionados con abortos recurrentes y sin otra explicación, dada la morbilidad quirúrgica y la falta de evidencia robusta. En la mayoría de los casos, se recomienda manejo expectante y apoyo reproductivo.

Los miomas submucosos se pueden asociar con infertilidad y pérdida gestacional recurrente, especialmente si distorsionan la cavidad endometrial. El tratamiento de elección es la miomectomía histeroscópica, que ha demostrado mejorar las tasas de implantación y reducir abortos. En miomas intramurales grandes que deforman la cavidad, se puede considerar la miomectomía laparoscópica o abierta.

En caso de sinequias intrauterinas (síndrome de Asherman); la adhesiolisis histeroscópica es el estándar terapéutico, seguida de estrategias de prevención de recurrencia (balón intrauterino, dispositivos liberadores de estrógenos, terapia hormonal con estrógenos). El tratamiento mejora tanto la fertilidad como la tasa de nacidos vivos.

En pacientes con pólipos endometriales, aunque la evidencia específica en abortos de repetición es limitada, la poliposis endometrial se asocia con fallos reproductivos. La polipectomía histeroscópica es una opción razonable antes de un nuevo intento de embarazo o de técnicas de reproducción asistida.

El hallazgo de anomalías uterinas congénitas o adquiridas en mujeres sin antecedentes reproductivos plantea un dilema clínico respecto a la conveniencia de intervenir antes del primer intento gestacional. La prevalencia de estas alteraciones en la población general se estima entre un 4 y 7%, aunque no todas se asocian necesariamente con infertilidad o pérdida gestacional. Las principales guías internacionales coinciden en que la indicación de tratamiento debe basarse en la evidencia de impacto clínico comprobado y no en hallazgos incidentales.

En caso del útero septo, en mujeres sin antecedentes reproductivos, las guías de la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, 2023) y del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2023) desaconsejan la resección profiláctica del septo, ya que la mayoría de los estudios observacionales provienen de cohortes de mujeres con abortos recurrentes o infertilidad, y los ensayos aleatorizados han mostrado resultados inconsistentes en pacientes asintomáticas. La recomendación es no intervenir antes del primer intento de gestación, salvo que la paciente presente síntomas ginecológicos (sangrado anormal, dismenorrea severa) o

vaya a someterse a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, donde la distorsión endometrial podría afectar la implantación.

En caso de otras malformaciones congénitas (bicorne, unicorne, didelfo, arcuato), no se recomienda ningún tratamiento quirúrgico previo a la gestación en mujeres asintomáticas sin intentos de embarazo, dado que muchas portadoras alcanzan gestaciones exitosas espontáneamente. La cirugía correctiva (metroplastia de Strassman u otras técnicas reconstructivas) se reserva para casos de abortos recurrentes sin otra causa aparente.

En pacientes con miomas submucosos, pólipos y sinequias sin historia reproductiva, la decisión de intervenir debe individualizarse.

- Si existe distorsión significativa de la cavidad endometrial (documentada por histerosonografía, resonancia o histeroscopia), muchas guías sugieren considerar la corrección antes de buscar embarazo, dado que la evidencia es más sólida respecto a la reducción en tasas de implantación y aumento en riesgo de aborto.
- Si los hallazgos son pequeños, asintomáticos y no distorsionan la cavidad, puede plantearse un manejo expectante con seguimiento.
- En pacientes que planean técnicas de reproducción asistida, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan corregir miomas submucosos y sinequias antes del tratamiento, aun sin intentos previos de embarazo.

Como conclusión, la evidencia actual respalda un abordaje conservador en mujeres sin intentos de gestación, con la excepción de anomalías claramente asociadas con pobre pronóstico reproductivo (septos grandes, miomas submucosos voluminosos o sinequias graves). En este grupo, el tratamiento puede considerarse de manera anticipada, particularmente si se prevé recurrir a técnicas de reproducción asistida. En ausencia de estas condiciones, las guías recomiendan ofrecer seguimiento y apoyo reproductivo, reservando la intervención para después de un fracaso reproductivo documentado o ante síntomas ginecológicos significativos.

- **Cerclaje profiláctico en pacientes con anomalías uterinas y abortos de repetición:** La insuficiencia cervical se ha descrito como un mecanismo fisiopatológico en algunas pacientes con abortos de repetición, especialmente aquellos ocurridos en el segundo trimestre, y en mujeres con ciertas malformaciones uterinas (como útero bicorne, unicorne o didelfo). En este contexto, el cerclaje profiláctico se plantea como una intervención preventiva destinada a reforzar la competencia mecánica del cuello uterino.

Los datos disponibles sobre la eficacia del cerclaje profiláctico en pacientes con AR y anomalías uterinas son limitados y heterogéneos. La mayoría de los estudios son series de casos o cohortes retrospectivas, lo que dificulta establecer conclusiones sólidas. Se ha observado

que en mujeres con útero bicornue o unicornue, el cerclaje puede reducir el riesgo de parto pretérmino y pérdida gestacional tardía, aunque la calidad de la evidencia es baja. En el útero septo, la relación con insuficiencia cervical es menos clara; en estos casos, la metroplastia histeroscópica constituye el tratamiento de elección, y no se recomienda el cerclaje de rutina.

La RCOG recomienda considerar el cerclaje profiláctico puede considerarse en mujeres con antecedentes claros de insuficiencia cervical (≥ 3 pérdidas tardías o partos pretérmino < 34 semanas), incluyendo aquellas con anomalías uterinas, pero no debe indicarse de forma sistemática. La ESHRE no recomienda el cerclaje profiláctico en mujeres con AR temprano ni únicamente por la presencia de una malformación uterina; puede considerarse en AR tardío asociado a anomalía anatómica y patrón clínico compatible con incompetencia cervical. Finalmente, la ACOG recomienda el cerclaje en mujeres con antecedentes de ≥ 3 pérdidas del segundo trimestre compatibles con insuficiencia cervical. Señala que las anomalías uterinas pueden aumentar el riesgo, pero el cerclaje debe individualizarse.

El cerclaje profiláctico no debe indicarse de forma rutinaria en todas las pacientes con anomalías uterinas y AR. Su beneficio es más probable en casos de abortos de segundo trimestre asociados a anomalías uterinas mayores (bicornue, unicornue) y con historia compatible con incompetencia cervical. En la práctica clínica, la decisión debe individualizarse, integrando la historia obstétrica, el tipo de anomalía, los hallazgos ecográficos y las preferencias de la paciente.

- **Tratamiento del SAF obstétrico:** El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (aFL), incluyendo anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti- $\beta 2$ -glicoproteína I, asociados a fenómenos trombóticos y/o complicaciones obstétricas. Cuando las manifestaciones se limitan al ámbito reproductivo, se utiliza el término SAF obstétrico, una de las principales causas tratables de aborto de repetición (AR) y complicaciones gestacionales graves.

El diagnóstico del SAF se establece mediante los criterios de Sídney (2006), que requieren al menos un criterio clínico y uno de laboratorio:

– Criterios clínicos obstétricos:

1. ≥ 1 muerte fetal inexplicada ≥ 10 semanas.
2. ≥ 1 parto prematuro (< 34 semanas) por preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria.
3. ≥ 3 abortos espontáneos consecutivos < 10 semanas, tras excluir causas anatómicas, cromosómicas y hormonales.

– Criterios de laboratorio: Presencia persistente (≥ 12 semanas de intervalo) de al menos uno de los siguientes: anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG/IgM en títulos moderados/altos, anti- $\beta 2$ -glicoproteína I IgG/IgM.

El SAF obstétrico se asocia con múltiples mecanismos como trombosis placentaria mediada por activación endotelial y de plaquetas, alteraciones en la decidualización y la implantación por acción directa de aFL sobre trofoblasto, inflamación local con activación del complemento y liberación de mediadores proinflamatorios que comprometen el desarrollo placentario. Estos procesos explican la alta tasa de complicaciones obstétricas: abortos recurrentes, restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia y desprendimiento prematuro de placenta.

El espectro clínico del SAF obstétrico incluye: abortos recurrentes, generalmente en el primer trimestre, pérdidas fetales tardías (> 10 semanas), parto pretérmino por insuficiencia placentaria o hipertensión grave, complicaciones de la gestación como preeclampsia temprana y restricción del crecimiento intrauterino e incremento en el riesgo de trombosis materna durante y después del embarazo.

El SAF obstétrico constituye una de las pocas causas de abortos de repetición con tratamiento basado en evidencia:

1. Medidas generales:

- Manejo multidisciplinario (reumatología, hematología, obstetricia de alto riesgo).
- Vigilancia estricta de la gestación con control doppler de arterias uterinas, monitorización fetal seriada y evaluación de crecimiento intrauterino.

2. Tratamiento farmacológico estándar:

- Aspirina a dosis bajas (75–100 mg/día) + heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica, iniciado desde el inicio de la gestación o al confirmarse el embarazo.
- Este esquema ha demostrado mejorar de manera significativa las tasas de nacidos vivos (hasta un 70–80%).
- La HBPM se mantiene hasta 6 semanas posparto, dado el alto riesgo trombótico puerperal.

3. Otras terapias adyuvantes:

- Prednisona y otros inmunosupresores: no recomendados en el manejo rutinario, por falta de eficacia y aumento de riesgos maternos.
- Hidroxicloroquina: estudios emergentes sugieren que puede mejorar el pronóstico en mujeres con SAF refractario o coexistencia de lupus eritematoso sistémico; las guías EULAR consideran su uso en casos seleccionados.
- Inmunoglobulina intravenosa (IVIG) o plasmaféresis: reservados para casos refractarios con fallas repetidas de tratamiento convencional.
- Anticoagulantes orales directos (DOACs): contraindicados en SAF, especialmente en triple positividad, por aumento del riesgo trombótico.

4. Prevención secundaria

En pacientes con SAF obstétrico y complicaciones tromboticas, se requiere anticoagulación a largo plazo con antagonistas de la vitamina K fuera de la gestación.

Con tratamiento combinado de aspirina y HBPM, la mayoría de las mujeres con SAF obstétrico alcanza un recién nacido vivo. No obstante, estas pacientes continúan teniendo un riesgo elevado de complicaciones como preeclampsia, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino, lo que obliga a un control obstétrico especializado.

En conclusión, el SAF obstétrico es una entidad clave en el estudio de los abortos de repetición y complicaciones gestacionales graves. A diferencia de otras etiologías, dispone de un tratamiento eficaz basado en la combinación de aspirina y heparina, lo que lo convierte en un modelo de medicina traslacional en el campo de la reproducción. No obstante, persisten desafíos, como el manejo de casos refractarios y la necesidad de biomarcadores que permitan estratificar mejor el riesgo. Un abordaje multidisciplinario y el seguimiento estrecho de la gestación son esenciales para optimizar los resultados maternos y fetales.

B. Opciones de tratamiento para causas idiopáticas

- **Cambios en el estilo de vida:** pueden desempeñar un papel relevante en la génesis o perpetuación de las pérdidas gestacionales. Aunque la evidencia sobre la magnitud exacta de su impacto aún es limitada y heterogénea, las principales guías internacionales —ESHRE (2023), RCOG (2023) y ACOG (2020)— coinciden en recomendar la optimización de hábitos de vida como parte integral del abordaje de estas pacientes, tanto por el posible efecto sobre la viabilidad gestacional como por la mejora en la salud general materna.

El consumo de tabaco se asocia de forma consistente con infertilidad, abortos espontáneos y complicaciones obstétricas como restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino. Diversos estudios sugieren un riesgo relativo 1,2–1,6 veces mayor de aborto en mujeres fumadoras frente a no fumadoras. Se recomienda la suspensión completa del hábito tabáquico antes de la concepción, tanto en la paciente como en la pareja, ya que el tabaquismo masculino también se ha vinculado con daño espermático y aumento del riesgo reproductivo.

El alcohol atraviesa la placenta y puede interferir con la implantación y el desarrollo embrionario. Aunque la evidencia sobre su relación directa con el aborto de repetición no es concluyente, se ha descrito un mayor riesgo de aborto espontáneo con consumos elevados (> 2–3 unidades/día). Por precaución, las guías recomiendan la abstinencia total de alcohol en mujeres que buscan embarazo y durante la gestación.

La ingesta excesiva de cafeína (> 200–300 mg/día, equivalente a más de 2 tazas de café) se ha asociado en estudios observacionales con un incremento en el riesgo de aborto espontáneo. Aunque los resultados no son uniformes, se aconseja limitar la cafeína a menos de 200 mg/día durante la búsqueda de embarazo y en el embarazo mismo.

El índice de masa corporal (IMC) alterado, tanto en forma de obesidad como de bajo peso, se asocia con una mayor frecuencia de abortos espontáneos y complicaciones en embarazos posteriores. La obesidad, además, incrementa el riesgo de resistencia a la insulina, síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas, que pueden agravar el pronóstico reproductivo. Se recomienda mantener un IMC entre 18,5 y 25 kg/m² antes de la concepción. La pérdida de peso moderada en mujeres obesas puede mejorar las tasas de fertilidad y reducir el riesgo de pérdida gestacional.

El ejercicio físico regular y moderado es seguro y beneficioso; únicamente se desaconseja el ejercicio extenuante en el periodo periconcepcional.

Los abortos de repetición conllevan un importante impacto psicológico, asociado a ansiedad, depresión y estrés crónico, factores que a su vez pueden alterar la función neuroendocrina e inmunológica. Aunque la evidencia directa sobre el estrés como causa de aborto es limitada, la intervención psicológica y el apoyo emocional han demostrado mejorar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de las pacientes. Las guías recomiendan ofrecer acceso a programas de apoyo psicosocial, terapia cognitivo-conductual o grupos de acompañamiento.

La exposición a sustancias tóxicas como plomo, mercurio, pesticidas, disolventes orgánicos o radiaciones ionizantes se ha vinculado con infertilidad y aborto espontáneo. En mujeres con AR, se recomienda una evaluación ocupacional y ambiental y la reducción de la exposición siempre que sea posible.

El uso de ácido fólico (400–800 µg/día) antes de la concepción y durante el embarazo es una recomendación universal, no solo para prevenir defectos del tubo neural, sino también porque puede tener un efecto protector en la viabilidad embrionaria. La suplementación con vitamina D y otros micronutrientes solo está indicada en casos de déficit documentado; no existe evidencia que respalde su uso rutinario en la prevención del AR.

Los cambios en el estilo de vida constituyen una intervención de bajo riesgo, bajo costo y potencialmente alto impacto en el manejo del aborto de repetición. Aunque no sustituyen al abordaje médico específico de causas identificables, forman parte de un enfoque integral que optimiza la salud reproductiva, mejora las tasas de éxito gestacional y aumenta la sensación de control y bienestar en las pacientes.

- **Gonadotropina menopáusica humana (hMG):** el uso de gonadotropina menopáusica humana (hMG), un preparado que contiene actividad de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), ha sido explorado principalmente en relación con la hipótesis de una posible insuficiencia lútea o disfunción ovulatoria como causa subyacente de pérdidas gestacionales tempranas.

La fase lútea desempeña un papel central en el mantenimiento del embarazo temprano, ya que la adecuada secreción de progesterona por el cuerpo lúteo es esen-

cial para la preparación endometrial y el sostenimiento de la implantación. Algunos autores han planteado que un subgrupo de mujeres con abortos de repetición podría presentar una deficiencia en la función del cuerpo lúteo, lo que justificaría terapias destinadas a estimular la foliculogénesis y mejorar la esteroidogénesis. En este contexto, la gonadotropina menopáusica humana podría favorecer una ovulación más robusta y un cuerpo lúteo funcionalmente competente.

Los estudios sobre el uso de gonadotropina menopáusica humana en mujeres con abortos de repetición son escasos, antiguos y con metodologías heterogéneas. Algunas investigaciones iniciales sugirieron que la estimulación ovárica controlada con hMG podría mejorar la calidad de la ovulación y reducir la incidencia de pérdidas tempranas, especialmente en mujeres con insuficiencia lútea documentada. No obstante, ensayos clínicos posteriores y revisiones sistemáticas no han demostrado un beneficio claro y consistente en términos de aumento de nacidos vivos.

En la actualidad, las principales guías internacionales, como la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, 2023) y el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2023), no recomiendan el uso rutinario de gonadotropina menopáusica humana como tratamiento en mujeres con abortos de repetición. Estas guías enfatizan que no existe evidencia sólida que respalde su eficacia en la mejora de resultados reproductivos y que su administración debe limitarse al contexto de protocolos de estimulación ovárica en técnicas de reproducción asistida.

- **Realización de FIV con DGP:** La utilización de fecundación in vitro (FIV) combinada con diagnóstico genético preimplantacional (DGP) (ya sea para aneuploidía (DGP-A) o para reordenamientos estructurales (DGP-SR)). Se plantea con dos objetivos distintos en el contexto de abortos de repetición: reducir la probabilidad de transferir embriones portadores de anomalías cromosómicas causantes de pérdida gestacional y, por tanto, disminuir la tasa de abortos; y acortar el tiempo hasta la consecución de un recién nacido vivo en parejas con alto riesgo genético. La evidencia disponible y las recomendaciones de sociedades científicas permiten extraer criterios clínicos para cuándo plantear estas estrategias, sus limitaciones y cómo informar a las parejas.

En parejas donde uno de los progenitores es portador de una translocación recíproca, robertsoniana u otros reordenamientos balanceados, la principal indicación de DGP-SR es evitar la transferencia de embriones con desequilibrio cromosómico (que llevan a aborto o a un hijo afectado). En estos casos, la FIV con DGP-SR puede aumentar la probabilidad de obtener un recién nacido no portador de la reordenación (o al menos euploide), y evita algunos abortos recurrentes debidos a desequilibrios hereditarios. No obstante, la evidencia proviene mayoritariamente de series observacionales y estudios de cohortes; los ensayos aleatorizados son escasos. Las guías reconocen la validez de ofrecer FIV+DGP-SR como una alternativa razonable frente a la concepción espontánea con diagnóstico prenatal, pero advierten sobre las limita-

ciones técnicas y la posibilidad de no obtener embriones transferibles.

En parejas con aberraciones cromosómicas recurrentes documentadas en el producto de la concepción si el análisis cromosómico del tejido fetal ha mostrado repetidamente aneuploidías o desequilibrios atribuibles a una aberración parental, la decisión de recurrir a FIV+DGP-SR es coherente con la intención de seleccionar embriones cromosómicamente adecuados y reducir pérdidas sucesivas. Debe ofrecerse consejo genético exhaustivo sobre probabilidades de éxito, alternativas (concepción natural + diagnóstico prenatal) y limitaciones.

El uso de DGP-A para reducir abortos en parejas con abortos de repetición sin diagnóstico cromosómico parental (es decir, en abortos de repetición “no explicados” o asociados a aneuploidía de novo) es controvertido. Las sociedades científicas alertan de que, aunque la selección de embriones euploides puede reducir la tasa de abortos por aneuploidía embrionaria, no hay evidencia concluyente de que el empleo sistemático de DGP-A aumente la tasa de recién nacido vivo a nivel de pareja en todos los escenarios y existe riesgo de excluir embriones viables (mosaicismo, errores de biopsia) y de costes añadidos. Por tanto, las guías no recomiendan DGP-A de rutina para pacientes con abortos de repetición no explicados; su uso debe individualizarse (edad materna avanzada, baja reserva ovárica, deseo de reducir abortos a costa de procedimientos más invasivos, o preferencia explícita de la pareja tras asesoramiento).

Limitaciones técnicas y biológicas

- Mosaicismo embrionario: un resultado de DGP-A que identifica mosaicismo plantea dilemas (transferir o no). Algunos embriones mosaico pueden implantarse y dar lugar a recién nacidos sanos, por lo que la exclusión automática no siempre es la opción óptima.
- Falsos negativos/positivos: la biopsia de trofoectodermo es una proxy del embrión; puede haber discrepancias con la línea celular interna.
- Tasa de embriones euploides disponible: en mujeres con baja reserva ovárica o edad avanzada puede ser difícil obtener embriones euploides para transferir, por lo que la FIV+DGP-A puede no mejorar el pronóstico en términos prácticos.
- Coste y carga emocional: los costes económicos y el proceso de FIV (estímulo ovárico, punción, ciclos múltiples) deben sopesarse frente a la alternativa de concepción natural con cribado/diagnóstico prenatal.

Respecto a si la realización de un proceso de FIV con DGP mejora la tasa de recién nacidos vivos, la literatura muestra resultados heterogéneos. En portadores de reordenamientos estructurales, los estudios suelen mostrar una reducción de pérdidas debidas a desequilibrios cromosómicos y una mayor probabilidad de obtener un embarazo continuado cuando existe al menos un embrión balanceado/euploide para transferir; sin embar-

go, la evidencia de alto nivel (ensayos aleatorizados, metaanálisis robustos) que demuestre una mejora clara en la tasa acumulada de nacidos vivos frente a la concepción natural + diagnóstico prenatal es limitada. En parejas con abortos de repetición inexplicados, la evidencia de beneficio de DGP-A sobre la tasa de nacido vivo es débil e inconsistentemente positiva; por ello no se recomienda su uso universal. Estas conclusiones están reflejadas en las revisiones y en las guías más recientes.

La realización de FIV+DGP tiene implicaciones éticas (selección embrionaria, posible descarte de embriones), de coste (puede no estar cubierto por aseguradoras) y de carga física/psicológica para la pareja. Es fundamental documentar consentimiento informado, ofrecer apoyo psicológico y valorar el impacto económico y emocional frente a la alternativa de concepción espontánea con diagnóstico prenatal.

Las guías insisten en la necesidad de ensayos aleatorizados y estudios de cohortes bien diseñados que comparen FIV+DGP (tanto SR como A) frente a manejo expectante o concepción natural + diagnóstico prenatal, evaluando como variable principal la tasa acumulada de nacidos vivos por pareja y no solo tasas por ciclo. También se requiere investigación sobre el manejo de embriones mosaicóico y el impacto a largo plazo de seleccionar embriones basándose en DGP-A.

- **Donación de ovocitos:** constituye una alternativa terapéutica relevante en mujeres con abortos de repetición de origen materno, especialmente cuando se sospecha una etiología relacionada con la calidad ovocitaria o con factores genéticos de la madre. A medida que la edad materna avanza, se incrementa el riesgo de aneuploidías embrionarias derivadas de errores meióticos, lo que constituye una de las principales causas de pérdidas gestacionales tempranas. En este contexto, la utilización de ovocitos de donante joven permite reducir de manera significativa el riesgo de anomalías cromosómicas y, por ende, de abortos recurrentes asociados a estas alteraciones.

Diversos estudios han demostrado que las tasas de implantación y de recién nacido vivo en mujeres con antecedentes de abortos de repetición mejoran de forma considerable cuando se recurre a ovocitos donados, siempre que la causa principal esté vinculada a la edad materna avanzada o a alteraciones cromosómicas recurrentes en los embriones. Además, la donación de ovocitos ha mostrado utilidad en mujeres con reserva ovárica disminuida o con fallos repetidos de fecundación in vitro, situaciones en las que la calidad ovocitaria se considera un factor limitante.

Es importante señalar que la donación de ovocitos no resulta beneficiosa en todos los casos de abortos de repetición. En mujeres en las que la causa se relaciona con factores uterinos, endocrinos, inmunológicos o trombofílicos, el empleo de ovocitos de donante no modifica sustancialmente el riesgo de pérdida gestacional. Por ello, la selección adecuada de las pacientes es esencial para optimizar los resultados. Asimismo, la utilización de ovocitos donados plantea consideraciones éticas, legales y psico-

lógicas que deben abordarse mediante un proceso de asesoramiento integral. El acompañamiento psicológico resulta de gran relevancia, ya que la decisión de recurrir a la donación puede implicar un impacto emocional significativo tanto para la mujer como para su pareja.

C. Tratamientos ineficaces o no recomendados

- **Progesterona vaginal:** La progesterona desempeña un papel esencial en el mantenimiento del embarazo temprano, ya que promueve la transformación secretora del endometrio, modula la respuesta inmunológica materna frente al embrión y ejerce un efecto relajante sobre el miometrio. Estas funciones son críticas para garantizar la implantación y el desarrollo embrionario inicial, por lo que una deficiencia en la producción de progesterona o en la respuesta endometrial a la misma ha sido postulada como una de las causas potenciales de abortos de repetición.

El uso de progesterona exógena, particularmente por vía vaginal, ha sido estudiado como una estrategia terapéutica en mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes. La administración vaginal ofrece ventajas farmacocinéticas, ya que asegura concentraciones elevadas de la hormona en el endometrio mediante un efecto de primer paso uterino, con menor impacto sistémico y menos efectos adversos en comparación con otras vías de administración.

Los ensayos clínicos han mostrado resultados variables respecto a la eficacia de la progesterona en la prevención de abortos de repetición. Algunos estudios han sugerido un beneficio en mujeres con antecedentes de tres o más pérdidas gestacionales, especialmente cuando se administran dosis de 200 a 400 mg diarios de progesterona micronizada vaginal desde la fase lútea temprana o inmediatamente después de la confirmación del embarazo. Sin embargo, metaanálisis recientes, como los derivados de los ensayos PROMISE y PRISM, han mostrado que el beneficio de la progesterona vaginal no es universal, sino que parece concentrarse en subgrupos específicos, particularmente en mujeres con sangrado en el primer trimestre y antecedentes de abortos recurrentes.

Las guías de sociedades científicas reflejan esta incertidumbre. Mientras que la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) y la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) reconocen el posible papel de la progesterona en casos seleccionados de abortos de repetición sin causa identificada, la recomiendan con cautela, dado que la evidencia no es concluyente para toda la población. En contraste, el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) avala su uso en mujeres con pérdidas recurrentes y sangrado en el primer trimestre, basándose en los resultados del estudio PRISM.

- **Uso de aspirina:** de los abortos de repetición debido a su efecto antiagregante plaquetario y a su capacidad para mejorar la perfusión útero-placentaria. Su principal indicación está relacionada con la presencia de trombofilias adquiridas, en particular el síndrome antifosfolípi-

do (SAF), donde constituye parte del tratamiento estándar junto con heparina de bajo peso molecular. En este grupo de pacientes, la combinación de aspirina y heparina ha demostrado mejorar de forma significativa las tasas de recién nacido vivo en comparación con la aspirina sola o con la ausencia de tratamiento.

En mujeres con SAF confirmado, la aspirina a dosis bajas se inicia habitualmente antes de la concepción o en fases muy tempranas del embarazo y se mantiene hasta el parto. Su efecto radica en la reducción del riesgo de trombosis en la vasculatura uteroplacentaria, la modulación de procesos inflamatorios locales y la mejora de la función endotelial, todos ellos mecanismos implicados en la fisiopatología de las pérdidas gestacionales recurrentes asociadas al síndrome.

No obstante, en mujeres con abortos de repetición idiopáticos, es decir, sin una causa identificada tras un estudio exhaustivo, la eficacia de la aspirina es más controvertida. Ensayos clínicos y metaanálisis recientes no han demostrado un beneficio claro de la administración de aspirina sola en este grupo de pacientes, por lo que su uso rutinario en ausencia de trombofilia adquirida no está recomendado por la mayoría de las guías internacionales, incluidas las de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) y la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).

En el caso de trombofilias hereditarias, la evidencia es aún menos consistente. Aunque algunos estudios sugieren un posible beneficio en mujeres con mutaciones como factor V Leiden o protrombina G20210A, no existe consenso en las recomendaciones y el tratamiento debe individualizarse en función del perfil de riesgo trombótico global.

- **Uso de hCG exógena:** La gonadotropina coriónica humana (hCG) desempeña un papel esencial en el establecimiento y mantenimiento del embarazo temprano, ya que estimula la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo, promueve la angiogénesis uterina y participa en los mecanismos de inmunotolerancia materno-fetal. Debido a estas funciones, la administración de hCG exógena se ha propuesto como una estrategia terapéutica en mujeres con abortos de repetición, especialmente en aquellos casos en los que se sospecha un déficit de la fase lútea o una insuficiencia en la señalización inicial entre el trofoblasto y el endometrio.

Los primeros estudios sobre hCG exógena se enfocaron en su uso en mujeres con abortos recurrentes idiopáticos. Se utilizaron diferentes esquemas de administración, generalmente con inyecciones intramusculares o subcutáneas de hCG durante las primeras semanas del embarazo, con el objetivo de favorecer la producción de progesterona y consolidar la implantación. Algunos ensayos clínicos iniciales reportaron un incremento en las tasas de recién nacido vivo en comparación con controles, lo que apoyó la hipótesis de que la suplementación hormonal podría corregir una insuficiencia lútea subclínica.

Sin embargo, la evidencia acumulada en las últimas dos décadas ha sido heterogénea. Mientras que ciertos estudios sugieren un beneficio modesto en subgrupos de

pacientes con pérdidas recurrentes inexplicadas, metaanálisis más recientes no han encontrado una eficacia consistente de la hCG exógena frente a placebo o frente a la suplementación con progesterona. De hecho, la progesterona vaginal o intramuscular se ha consolidado como el tratamiento de elección en este contexto, desplazando en gran medida a la hCG debido a su mayor seguridad y facilidad de uso.

Un aspecto que ha limitado la generalización de la hCG como tratamiento es su perfil de efectos adversos. La administración repetida puede inducir hiperestimulación ovárica, especialmente en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida, así como molestias locales y aumento del riesgo de trombosis en casos predispuestos. Estas limitaciones, junto con la falta de evidencia sólida, han llevado a que las principales sociedades científicas de reproducción humana, como la ESHRE y la ASRM, no recomienden su uso rutinario en mujeres con abortos de repetición.

6. Pronóstico en abortos de repetición

El pronóstico de los abortos de repetición es un aspecto central en el manejo clínico de estas pacientes, ya que proporciona una orientación sobre las probabilidades de éxito reproductivo futuro y contribuye a establecer expectativas realistas. A pesar de la carga emocional y física que implican las pérdidas gestacionales recurrentes, múltiples estudios han demostrado que una proporción significativa de mujeres con esta condición logra finalmente un embarazo a término exitoso, incluso en ausencia de un tratamiento específico.

La probabilidad de conseguir un recién nacido vivo depende de múltiples factores. Uno de los más relevantes es la edad materna: las mujeres menores de 35 años tienen tasas más altas de éxito reproductivo que aquellas de mayor edad, dado que la incidencia de aneuploidías embrionarias aumenta progresivamente con el envejecimiento ovárico. Asimismo, el número de abortos previos también influye en el pronóstico, observándose que a mayor número de pérdidas, menor es la probabilidad de alcanzar un embarazo viable en intentos posteriores.

El pronóstico se ve modificado de manera importante por la etiología identificada de los abortos. En los casos en los que se logra establecer una causa concreta, como anomalías uterinas corregibles, síndrome antifosfolípido, alteraciones endocrinas o trombofilias, el tratamiento adecuado puede mejorar de manera significativa las tasas de éxito. Por ejemplo, las mujeres con síndrome antifosfolípido tratadas con aspirina y heparina logran tasas de recién nacido vivo superiores al 70%, muy superiores a las observadas en ausencia de tratamiento. En cambio, en los abortos recurrentes de causa no identificada, el pronóstico depende en gran medida de factores individuales, pero aun así entre el 50% y el 70% de estas mujeres consiguen un embarazo exitoso de manera espontánea.

Otro factor de importancia es la presencia de anomalías cromosómicas en los progenitores. En parejas con cariotipos parentales balanceados, el pronóstico natural es más desfavorable, aunque el asesoramiento genético y las

técnicas de reproducción asistida con diagnóstico genético preimplantacional pueden mejorar las posibilidades reproductivas.

Además de los factores biológicos, el apoyo psicológico y un seguimiento médico estrecho tienen un papel relevante en el pronóstico. La ansiedad, la depresión y el estrés asociados a las pérdidas pueden afectar negativamente tanto a la calidad de vida como a los resultados reproductivos, por lo que la atención integral mejora no solo el bienestar emocional, sino también las tasas de éxito gestacional.

7. Riesgos obstétricos en pacientes con abortos de repetición

Las mujeres con antecedentes de abortos de repetición no solo enfrentan el desafío de lograr un embarazo viable, sino que también presentan un mayor riesgo de complicaciones obstétricas durante la gestación y el parto. Estos riesgos se relacionan tanto con las causas subyacentes de las pérdidas recurrentes como con las consecuencias fisiológicas y psicológicas acumuladas de los abortos previos.

Uno de los riesgos más documentados es la amenaza de aborto y el sangrado en el primer trimestre, que ocurren con mayor frecuencia en estas pacientes. Aunque no siempre culminan en una nueva pérdida gestacional, generan una alta carga de ansiedad y requieren un control clínico estrecho.

Asimismo, las mujeres con abortos recurrentes tienen una mayor incidencia de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y parto pretérmino, especialmente cuando los abortos se asocian a factores trombofílicos, síndrome antifosfolípido o anomalías uterinas. En estos casos, las alteraciones en la perfusión placentaria y el remodelado vascular defectuoso contribuyen a comprometer el desarrollo fetal.

El riesgo de preeclampsia y complicaciones hipertensivas del embarazo también se encuentra incrementado en este grupo de pacientes. Se ha descrito que las mujeres con antecedentes de pérdidas recurrentes, particularmente aquellas con etiología inmunológica o vascular, presentan un mayor riesgo de desarrollar hipertensión gestacional y preeclampsia, lo que implica un seguimiento obstétrico más intensivo.

Otro aspecto a considerar es el incremento en la incidencia de desprendimiento prematuro de placenta, relacionado con alteraciones en la implantación y en la función placentaria. Esta complicación, aunque infrecuente, supone un riesgo significativo tanto para la madre como para el feto.

En cuanto al parto, algunos estudios han evidenciado un aumento en la tasa de cesáreas en mujeres con abortos de repetición, en parte debido a la vigilancia obstétrica intensiva, a la ansiedad de los profesionales y pacientes, y a las complicaciones asociadas.

CONCLUSIONES

Los abortos de repetición constituyen una entidad clínica compleja y multifactorial que representa un importante reto diagnóstico, terapéutico y emocional tanto para las pacientes como para los profesionales sanitarios. A lo largo de este

trabajo se pone de manifiesto que, lejos de tratarse de un fenómeno homogéneo, la pérdida gestacional recurrente engloba un amplio espectro de situaciones clínicas cuya interpretación depende en gran medida de la definición empleada, del contexto clínico y de los factores de riesgo individuales de cada mujer o pareja.

En primer lugar, la falta de consenso absoluto en la definición de aborto de repetición entre las principales sociedades científicas refleja la evolución del conocimiento y la necesidad de una aproximación más precoz y personalizada. Mientras que históricamente se exigían tres pérdidas gestacionales consecutivas, actualmente entidades como la ASRM y la ESHRE reconocen la relevancia clínica de dos pérdidas, incluso no consecutivas, y abren la puerta a la inclusión de abortos bioquímicos documentados. Esta visión más amplia permite iniciar estudios diagnósticos antes de que se produzcan nuevas pérdidas, evitando un sufrimiento innecesario y favoreciendo un abordaje preventivo más eficaz.

Desde el punto de vista epidemiológico, aunque la prevalencia global de abortos de repetición es relativamente baja, su impacto es considerable debido a la carga emocional, psicológica y social que conlleva. La edad materna emerge como uno de los factores de riesgo más determinantes, fundamentalmente por el aumento de aneuploidías embrionarias asociadas al envejecimiento ovocitario. Este hecho subraya la importancia de individualizar el consejo reproductivo y considerar la edad como un elemento clave tanto en el pronóstico como en la planificación terapéutica.

En cuanto a la etiología, este trabajo evidencia que aproximadamente la mitad de los casos de aborto recurrente permanecen sin una causa claramente identificable, a pesar de una evaluación exhaustiva. No obstante, se han descrito múltiples factores implicados, entre los que destacan las anomalías uterinas, las alteraciones genéticas, los trastornos inmunológicos, las disfunciones endocrinas, las trombofilias y los factores ambientales. Esta diversidad etiológica refuerza la necesidad de un enfoque multidisciplinar y personalizado, evitando estudios indiscriminados y priorizando aquellos con mayor respaldo científico.

Los factores uterinos, especialmente el útero septo, los miomas submucosos y la adenomiosis, desempeñan un papel relevante en la patogenia de los abortos de repetición al interferir con la implantación y el desarrollo embrionario. Asimismo, la creciente evidencia sobre la importancia de la receptividad endometrial ha permitido comprender mejor los mecanismos moleculares e inmunológicos que regulan la ventana de implantación. Alteraciones en este delicado equilibrio, como la asincronía endometrio-embrión, la inflamación crónica o la disfunción de células inmunes uterinas, pueden contribuir de forma significativa a las pérdidas gestacionales recurrentes. Aunque herramientas como el test ERA y los estudios de biomarcadores endometriales resultan prometedoras, su utilidad clínica en este contexto aún requiere mayor validación.

En el ámbito inmunológico, el síndrome antifosfolípido destaca como la única causa autoinmune con criterios

diagnósticos bien establecidos en relación con los abortos de repetición. No obstante, otras alteraciones inmunes, como la tiroiditis autoinmune, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad celíaca no tratada, también se asocian a un mayor riesgo de pérdida gestacional. La investigación actual sugiere que mecanismos más sutiles de desregulación inmunológica, incluidos los fenómenos alógenos y la alteración de la actividad de las células NK uterinas, podrían desempeñar un papel relevante, aunque todavía no existen protocolos diagnósticos ni terapéuticos estandarizados para su manejo.

Los factores endocrinos constituyen otro pilar fundamental en la evaluación del aborto recurrente. Trastornos como la diabetes mellitus mal controlada, el síndrome de ovario poliquístico, las alteraciones tiroideas y la hiperprolactinemia pueden generar un entorno hormonal, metabólico e inmunológico desfavorable para la implantación y el mantenimiento del embarazo. La evidencia revisada resalta que, aunque estas entidades no siempre son causas primarias directas, su identificación y tratamiento adecuado pueden mejorar significativamente el pronóstico reproductivo, lo que refuerza la importancia de una evaluación endocrina sistemática y un control preconcepcional estricto.

Desde la perspectiva genética, las anomalías cromosómicas embrionarias representan la causa más frecuente de aborto espontáneo temprano, especialmente en el primer trimestre. En el contexto del aborto de repetición, resulta fundamental descartar anomalías estructurales balanceadas en los progenitores, así como considerar la influencia de factores hereditarios y polimorfismos genéticos, como los del receptor de progesterona, que podrían predisponer a pérdidas recurrentes en combinación con otros factores. La incorporación de técnicas genéticas avanzadas y del diagnóstico genético preimplantacional ofrece nuevas oportunidades para el manejo individualizado de estas parejas.

En relación con las trombofilias, aunque el síndrome antifosfolípido tiene un papel claramente establecido, la implicación de las trombofilias hereditarias sigue siendo objeto de debate. La evidencia actual sugiere que su impacto es limitado en ausencia de otros factores de riesgo, lo que apoya una estrategia de cribado selectivo y basada en la historia clínica.

Los abortos de repetición suponen una experiencia profundamente traumática, con una elevada prevalencia de ansiedad, depresión y estrés postraumático. La relación bidireccional entre salud mental y función reproductiva justifica la inclusión del apoyo psicológico como parte esencial del manejo clínico, contribuyendo tanto al bienestar emocional como, potencialmente, a mejores resultados reproductivos.

En los casos con etiología identificable, el tratamiento dirigido ha demostrado mejorar de forma significativa el pronóstico reproductivo. La corrección quirúrgica de anomalías uterinas con impacto demostrado sobre la implantación y el desarrollo gestacional, el tratamiento anticoagulante combinado con aspirina y heparina de bajo peso molecular en el síndrome antifosfolípido obstétrico, el manejo adecuado de alteraciones endocrinas y el asesoramiento genético en parejas con anomalías cromosómicas parentales constituyen pilares terapéuticos respaldados por la evidencia. En particular, el SAF obstétrico representa un modelo paradigmático

de causa tratable, con tasas de recién nacido vivo que superan el 70% cuando se aplica el tratamiento adecuado y un seguimiento obstétrico especializado.

Las técnicas de reproducción asistida con diagnóstico genético preimplantacional ocupan un lugar relevante, aunque no exento de controversia. En portadores de reordenamientos cromosómicos estructurales, la FIV con PGT-SR puede reducir la probabilidad de transferir embriones desequilibrados y disminuir el número de pérdidas gestacionales, si bien la evidencia sobre mejora de la tasa acumulada de nacidos vivos frente a la concepción natural con diagnóstico prenatal es limitada. En los abortos de repetición no explicados, el uso rutinario de PGT-A no está recomendado por las principales sociedades científicas, y su indicación debe individualizarse cuidadosamente, considerando la edad materna, la reserva ovárica, los valores de la pareja y las limitaciones técnicas y éticas del procedimiento. La donación de ovocitos constituye una alternativa eficaz en mujeres con abortos recurrentes relacionados con edad materna avanzada o alteraciones ovocitarias, pero carece de beneficio cuando la causa es uterina, inmunológica o trombofílica.

En contraste, múltiples intervenciones utilizadas históricamente —como la aspirina en ausencia de SAF, la hCG exógena o la estimulación con gonadotropinas— no han demostrado eficacia consistente y no se recomiendan de forma rutinaria. El uso de progesterona vaginal puede considerarse en subgrupos específicos, particularmente en mujeres con abortos recurrentes y sangrado en el primer trimestre, pero no constituye una solución universal. Estos hallazgos subrayan la importancia de evitar tratamientos empíricos sin respaldo sólido, que pueden incrementar la carga física, emocional y económica sin mejorar los resultados reproductivos.

En los abortos de repetición de causa idiopática, los cambios en el estilo de vida y el apoyo psicológico adquieren un papel central. La optimización del índice de masa corporal, la eliminación del tabaco y del alcohol, la reducción de la cafeína, la actividad física moderada, la suplementación con ácido fólico y la reducción de exposiciones tóxicas son intervenciones de bajo riesgo que forman parte de un enfoque integral. El impacto emocional de las pérdidas gestacionales recurrentes es considerable, y la atención psicológica especializada mejora la calidad de vida, la adherencia al seguimiento y la percepción de control de las pacientes, aun cuando su efecto directo sobre la tasa de nacido vivo sea difícil de cuantificar.

Desde el punto de vista pronóstico, es fundamental transmitir un mensaje realista pero esperanzador. Incluso en ausencia de tratamiento específico, entre el 50% y el 70% de las mujeres con abortos de repetición no explicados lograrán un embarazo viable. La edad materna, el número de pérdidas previas y la etiología subyacente son los principales determinantes del pronóstico. No obstante, estas pacientes presentan un mayor riesgo de complicaciones obstétricas, como sangrado en el primer trimestre, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, preeclampsia y desprendimiento prematuro de placenta, lo que justifica un seguimiento obstétrico estrecho y especializado.

En conjunto, el manejo del aborto de repetición debe sustentarse en un enfoque multidisciplinario, prudente y centrado en la paciente, que priorice tratamientos con evidencia demostrada, evite intervenciones innecesarias y promueva una comunicación clara sobre beneficios, riesgos y limitaciones. La investigación futura deberá centrarse en mejorar la estratificación pronóstica, identificar biomarcadores útiles y generar ensayos clínicos bien diseñados que evalúen como desenlace principal la tasa acumulada de recién nacido vivo por pareja. Solo así será posible avanzar hacia una medicina reproductiva más personalizada, eficaz y humana para las mujeres que enfrentan esta compleja condición.

BIBLIOGRAFÍA

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;99(1):63.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top Guideline No. 17. London: RCOG; 2011.
- Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1):hoad002. doi:10.1093/hropen/hoad002.
- Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, Christiansen OB; ESHRE Special Interest Group Early Pregnancy. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2014;29(5):931-7. doi:10.1093/humrep/deu042.
- Manzur YA. Aborto recurrente. *Rev Med Clin Las Condes*. 2010;21(3):416-423.
- Romero Guadix B, Martínez Navarro L, González Paredes A, Fontes Jiménez J. Epidemiología del aborto de repetición. *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55(7):312-320. doi:10.1016/j.pog.2011.07.009.
- Wong LF, Schliep KC, Silver RM, et al. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:375.e1.
- Roberts CL, Algert CS, Ford JB, Nippita TA, Morris JM. Association between interpregnancy interval and the risk of recurrent loss after a midtrimester loss. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2834-2840. doi:10.1093/humrep/dew251.
- Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2000;73(1):1-14.
- Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(3):483-490.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.06.025.
- Margioulas-Siarkou C, Tziomalos K, Bouchlariotou S, Konidaris S, Paschopoulos M. Management of unexplained recurrent pregnancy loss: new challenges. *J Clin Med Res*. 2014;6(6):379-387.
- Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14-38.
- Lucas ES, Vrljicak P, Muter J, Diniz-da-Costa MM, Brighton PJ, Kong CS, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescence endometrial environment. *Sci Rep*. 2020;10(1):3935.
- Reindollar RH. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000;27:541.
- Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev*. 2005;26:44.
- Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, et al. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2003;9:163.
- Hanafusa N, Noiri E, Yamashita T, et al. Successful treatment by double filtrate plasmapheresis in a pregnant woman with the rare P blood group and a history of multiple early miscarriages. *Ther Apher Dial*. 2006;10:498.
- Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage: what is important? *Obstet Gynecol*. 1993;82:132.
- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*. 2002;17:2858.
- Bahia W, Finan RR, Al-Mutawa M, et al. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study. *BJOG*. 2018;125:729.
- Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ*. 2005;331:137.
- Goddijn M, Joosten JH, Knecht AC, et al. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage. *Hum Reprod*. 2004;19:1013.
- Liu X, Chen Y, Ye C, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1213-1229.
- Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, et al. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2007;109:1146.
- Kumar A, Meena M, Begum N, et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil Steril*. 2011;95:922.

26. Bunnewell SJ, Honess ER, Karia AM, et al. Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;113:818.
27. Zidi-Jrah I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2016;105:58.
28. Laufer MR, Ecker JL, Hill JA. Pregnancy outcome following ultrasound-detected fetal cardiac activity in women with a history of multiple spontaneous abortions. *J Soc Gynecol Investig.* 1994;1(2):138-142.
29. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2015;30(4):777-782.
30. Schaeffer AJ, Chung J, Heretis K, et al. Comparative genomic hybridization-array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1168-1174.
31. American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2023;119(3):389-404.
32. Sociedad Española de Fertilidad. Guía de práctica clínica sobre aborto de repetición. Madrid: SEF; 2020.
33. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top Guideline No. 17. London: RCOG; 2011 (revised 2017).
34. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;4:295.
35. Roubey RA. Update on antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:374.
36. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody-negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E44.
37. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74:513.
38. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982;61:157.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin No. 132. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1514-1521.
40. Duthil A, Letendre C, Allez M, et al. Efficacy of low molecular weight heparin plus aspirin in women with antiphospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):80-89.
41. ESHRE Guideline Group on RPL. Recurrent pregnancy loss guideline. *Hum Reprod Open.* 2023;(1):hoad002.
42. Murugappan G, et al. IVF with preimplantation genetic screening versus expectant management in recurrent pregnancy loss: a cohort study. *Fertil Steril.* 2018;110(3):408-415.
43. Kushnir VA, et al. Chromosomal mosaicism and embryo implantation. *Fertil Steril.* 2017;107(1):110-117.
44. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med.* 2020;383(22):2122-2130.
45. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of miscarriage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1107-1114.
46. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol.* 2012;119(1):37-43.
47. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021;397(10285):1658-1667.
48. Hossain N, Shamsi U, Kausar R, et al. Obstetric and perinatal outcome in patients with recurrent pregnancy loss: a cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(5):551-555.
49. Wang YA, Kasraie JL, Johnson LNA, Hammarberg K, Sullivan EA. Maternal and perinatal outcomes following assisted reproductive technology. *Med J Aust.* 2011;195(3):100-104.