

Introducción

La Organización Mundial de la Salud definió al **aborto** como la pérdida de un feto o embrión que pesa menos de 500 g, correspondiendo a 20 semanas de gestación. Se define **aborto temprano** como aquel que sucede antes de las 12 semanas de gestación, mientras que se considera **aborto tardío** al ocurrido entre las 12 y 20 semanas.

Clásicamente, el punto de corte para definir **aborto recurrente** fue 3 ó más abortos espontáneos. Sin embargo, varios investigadores proponen que con **2 abortos consecutivos o más de 2 abortos alternos** se puede considerar a una mujer como una abortadora habitual que amerita un estudio más exhaustivo.

La pérdida precoz del embarazo es la complicación más frecuente de la gestación y ocurre en casi el 70% de las mujeres que intentan quedar embarazadas. La mayoría de estas pérdidas no se diagnostican ya que se dan antes o durante el siguiente período menstrual. Esto significa que habitualmente sólo alrededor de un tercio de las concepciones llegan a un recién nacido vivo.

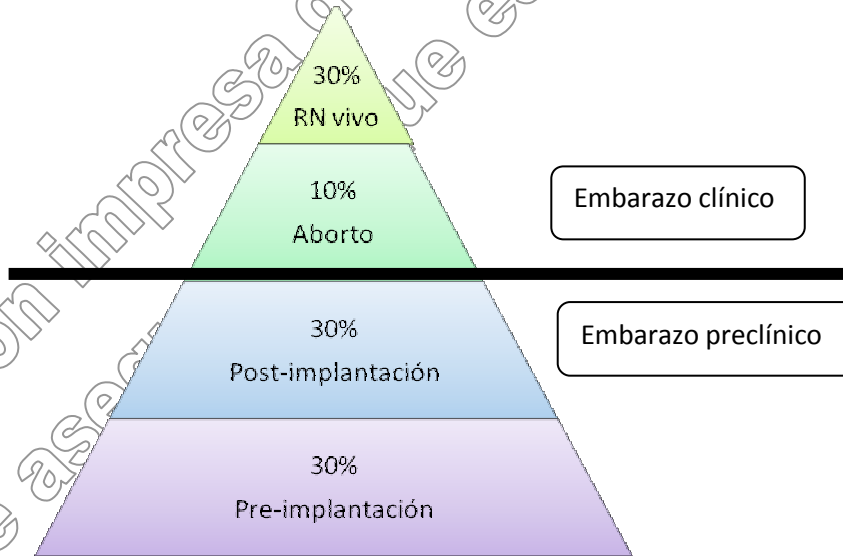


Figura 1. Evolución espontánea de las gestaciones. Se estima que el 70% de las concepciones se pierden; la mayoría de ellas ocurren antes de la implantación (preclínicas). Modificado de Larsen et al. BMC Medicine 2013, 11:154

Copia N° :	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Patricia Giráldez
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	22/10	06/11



La *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* propone las definiciones de:

- Embarazo bioquímico: subunidad beta de la gonadotropina coriónica (hCG) positiva (urinaria o plasmática)
- Embarazo clínico: reconocidos por ecografía o confirmación histológica de gestación

Si sólo se consideran los embarazos clínicos, la prevalencia de aborto es de cerca del 15%, con gran discrepancia de acuerdo con la edad materna (10% en mujeres de 20 años, 51% en mayores de 40 años). La mayoría de los abortos esporádicos son por alteraciones genéticas (aneuploidías) del embrión.

Del 80% al 90% de las mujeres con un solo aborto espontáneo tendrán un embarazo normal en la siguiente oportunidad; en ese contexto no está indicado realizar estudios específicos. La probabilidad de un embarazo exitoso es mayor si la mujer tiene el antecedente de hijos vivos previos y si tiene menos de 35 años. La *American Society of Reproductive Medicine (ASRM)* estima que menos de un 5% de las mujeres tendrán 2 abortos y sólo un 1% padecerán 3 ó más.

Con respecto a los **abortos recurrentes**, la prevalencia es de 0.8% a 1.4% en embarazos confirmados clínicamente y del 2% a 3% de los embarazos totales, incluyendo los bioquímicos.

Etiología

En cerca del 60% de las parejas con aborto habitual es posible diagnosticar la causa (tabla 1), hecho de vital importancia para intentar una terapia destinada a corregir la situación. Cuando no se encuentra una causa, la eficacia de los tratamientos empíricos es cuestionable; frecuentemente, lo que puede ofrecer el profesional es apoyo emocional y asesoramiento acerca de futuros embarazos. De todos modos, aunque se desconozca la causa de aborto recurrente, la probabilidad de un futuro embarazo exitoso es del 50% a 60%, dependiendo de la edad materna y la paridad previa.

Factores Asociados con Aborto Recurrente (ASRM 2012)				
	Evidencia científica		<i>Screening</i>	Tratamiento y eficacia
	Concluyente	Controversial		
Alteraciones citogenéticas (2-5%)	Traslocaciones recíprocas balanceadas		Cariotipo.	PGD (débil)
Trombofilia (15%)	Síndrome antifosfolípido	IgG/IgM anti-anexina A5, anti-factor XII, anti-protrombina	Anticoagulante lúpico, IgG/IgM anticardiolipina, anti beta-2-glicoproteína	Heparina Aspirina (moderada)
Anatómico (12.6%)	Anomalías uterinas congénitas (útero tabicado)	Miomatosis y polipos Sinequias	Ecografía. HSG. RMN	Resección del <i>septum</i>
Hormonal y metabólico	Disfunción tiroidea Autoinmunidad tiroidea Hiperprolactinemia Diabetes mal controlada	Síndrome de ovario poliquístico Resistencia a la insulina	TSH. aTPO PRL HbA _{1c} (diabetes)	Levotiroxina para aTPO (débil) Agonistas dopaminérgicos Descenso de peso
Infecioso		Vaginosis bacteriana Infecciones endocervicales		
Factor masculino		Fragmentación del ADN espermático		Mejoramiento espermático
Autoinmune		Disfunción de células NK Expresión anormal de HLA		Prednisona Gammaglobulina (débil)
Estilo de vida		Obesidad Tóxicos (tabaco, alcohol, cafeína, cocaína) Disruptores endocrinos		Descenso de peso Cesación tabáquica
PGD: diagnóstico previo a la implantación; Ig: inmunoglobulina; NK: <i>natural killer</i> ; HLA: complejo de histocompatibilidad; HSG: histerosalpingografía; RMN: resonancia magnética nuclear; TSH: tirotrófina; aTPO: anticuerpos anti-tiroperoxidasa; HbA _{1c} : hemoglobina glicosilada				



Factores Endocrino-Metabólicos

En el campo de la endocrinología, el comportamiento de las hormonas relacionadas con la reproducción siempre ha tenido gran importancia y sus alteraciones afectan tanto la posibilidad de lograr la gesta (infertilidad) como la evolución del embarazo. Incluyen:

- Trastornos tiroideos:
 - Hipotiroidismo
 - Hipertiroidismo
 - Autoinmunidad tiroidea (AIT)
- Diabetes, resistencia a la insulina, obesidad
- Síndromes hiperandrogénicos:
 - Síndrome de ovario poliquístico (SOP)
 - Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)
- Hiperprolactinemia
- Malnutrición. Enfermedad celíaca
- Déficit de vitamina D
- Insuficiencia ovárica primaria (IOP)

No se tratarán en esta revisión aquellas alteraciones que ocurren durante la gestación en mujeres con patología endocrina específica (acromegalia, cáncer de tiroides, neoplasia endocrina múltiple, enfermedad de Cushing) ya que son de muy baja frecuencia y su seguimiento, prolijo y exhaustivo, debe ser realizado por un especialista.

Trastornos Tiroideos

La disfunción y la AIT son comunes en las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de 2% a 3%; ambas interfieren en la fisiología de la reproducción y se asocian con resultados adversos a lo largo del embarazo.

Para cubrir las necesidades fisiológicas durante la gestación normal, la tiroides debe incrementar su producción hormonal entre 40% y 100%; esto suele no cumplirse adecuadamente en mujeres con AIT previa o cuando la producción hormonal se halla limitada (hipotiroidismo subclínico).

Screening

A pesar de su elevada frecuencia, **no hay evidencia suficiente para recomendar la pesquisa universal de la función tiroidea antes del embarazo en mujeres sanas.**

**Screening de Disfunción Tiroidea
(TSH, aTPO)**

Mujeres mayores de 30 años
Antecedentes familiares de hipotiroidismo
AIT positiva (aTPO, aTg, TRAb)
Infertilidad
Antecedente de abortos o RNPT
Enfermedades autoinmunes asociadas
Obesidad mórbida
Antecedente de irradiación en cuello
Antecedente de cirugía tiroidea
Zonas iodo-deficientes

aTG: anti-tiroglobulina; TRAb: anticuerpos antirreceptor de TSH; RNPT: recién nacido prematuro

La medición de TSH es un buen indicador del *status* tiroideo. Algunos autores sugieren determinar simultáneamente aTPO por las implicancias que éstos tienen sobre la evolución del embarazo.

Para poder interpretar correctamente los resultados, se debe conocer la fisiología del eje tiroideo en la gestación. La reducción del umbral superior de la TSH durante el embarazo (en particular durante el primer trimestre) se debe al efecto de la hCG, que reacciona de forma cruzada sobre el receptor de TSH.

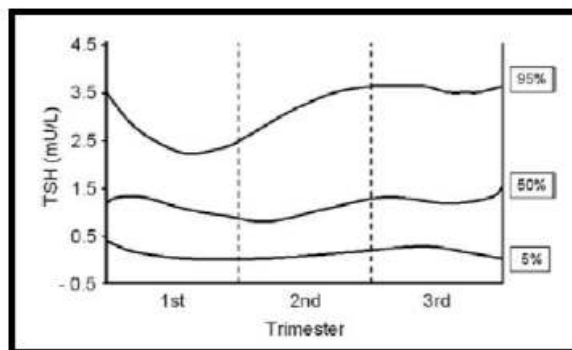


Figura 2. Niveles de TSH (expresados en percentilos) de acuerdo con la edad gestacional. Adaptado de *Panesar et al*

En las guías de la *Endocrine Society* (2007), se recomienda el uso de valores normales de TSH estandarizados por trimestre. De no estar disponibles, se sugiere remitirse a las referencias de los estudios poblacionales:

Objetivo de TSH (mUI/L)	
1er trimestre	0.1 - 2.5
2do trimestre	0.2 - 3.0
3er trimestre	0.3 - 3.0

Hipotiroidismo Manifiesto

Está presente en 0.3% a 0.5% de los embarazos. La causa más frecuente es la deficiencia de yodo, mientras que en áreas yodo-suficientes es la tiroiditis de Hashimoto.

Se define como:

- Niveles elevados de TSH según el rango de referencia de cada trimestre + disminución de la T4 libre [T_{4L}]
- TSH \geq 10 mUI/L (independientemente del valor de T_{4L})

El hipotiroidismo durante el embarazo se asocia con complicaciones neurológicas fetales y obstétricas; estas últimas podrían revertirse con el tratamiento adecuado, no así las fetales.

Complicaciones Asociadas con el Hipotiroidismo durante el Embarazo	
Fetales	Maternas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aborto. Muerte fetal y perinatal ▪ Parto prematuro. Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Bajo peso al nacer ▪ Alteraciones en el neurodesarrollo ▪ Distrés respiratorio 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertensión gestacional ▪ Preclampsia ▪ Desprendimiento de placenta ▪ Anemia ▪ Hemorragias del postparto

Hipotiroidismo Subclínico

Se define por niveles elevados de TSH según el rango de referencia de cada trimestre, con valores normales de T_{4L}. Está presente en 2% a 3% de los embarazos. Las complicaciones obstétricas asociadas con el hipotiroidismo subclínico son similares a las del hipotiroidismo manifiesto, aunque en menor medida.



La presencia de hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, en comparación con mujeres eutiroideas, se ha asociado con mayor riesgo de **preeclampsia** y con mayor tasa de **mortalidad perinatal**.

Hipotirotóxemia

Se define como hipotirotóxemia aislada la presencia de una $T4_L$ por debajo del percentilo 10 (0.94 - 1.1ng/dL) con TSH normal en el 1er trimestre. Dado que el rango de $T4$ sérica se ve modificado durante el embarazo por el incremento que sufre la globulina transportadora inducido por la hiperestrogenemia, su medición ha sido reemplazada por la de $T4_L$. Sin embargo, esta determinación es dependiente del método elegido y del trimestre. Por esto, algunos autores han sugerido utilizar el rango normal de $T4$ total de las no embarazadas corregido por 1.5, desde el final del 1er. trimestre.

Existe evidencia que la hipotirotóxemia materna en el 1er trimestre puede repercutir sobre el desarrollo psiconeurointelectual del niño, no habiéndose observado complicaciones obstétricas ni perinatales en esta situación. Según las guías de la ATA (2011) no debería ser tratada, mientras que para la *Endocrine Society* (2012) podría ser tratada a criterio del médico.

Autoinmunidad Tiroidea

Los anticuerpos antitiroideos (fundamentalmente aTPO) se encuentran presentes en el 5% a 20% de las mujeres en edad fértil y **en hasta el 25% de las mujeres con aborto recurrente**.

Según el reciente metanálisis de van den Boogaard y colaboradores, las pacientes eutiroideas con AIT positiva tienen mayor riesgo de:

- Subfertilidad (riesgo relativo [RR] 1.5; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.1 a 2.0)
- Aborto (RR: 3.73; IC 95%: 1.8 a 7.6)
- Aborto recurrente (RR: 2.26; IC 95%: 1.46 a 3.50)
- Desarrollo de hipotiroidismo durante el embarazo, con la consecuente potencial afectación del desarrollo neurológico fetal
- Partos prematuros (RR: 1.9; IC 95%: 1.1 a 3.5)
- Tiroiditis posparto (RR: 11.5; IC 95%: 5.6 a 24)

Es por esto que se hace énfasis en **realizar screening tiroideo en toda paciente con infertilidad o con falla reproductiva**.



Si bien las tasas de embarazo con técnicas de reproducción asistida son similares en mujeres eutiroideas con AIT o sin ella (controvertido), las pacientes con AIT positiva tienen más riesgo de aborto temprano (RR: 2.3). Se postula que:

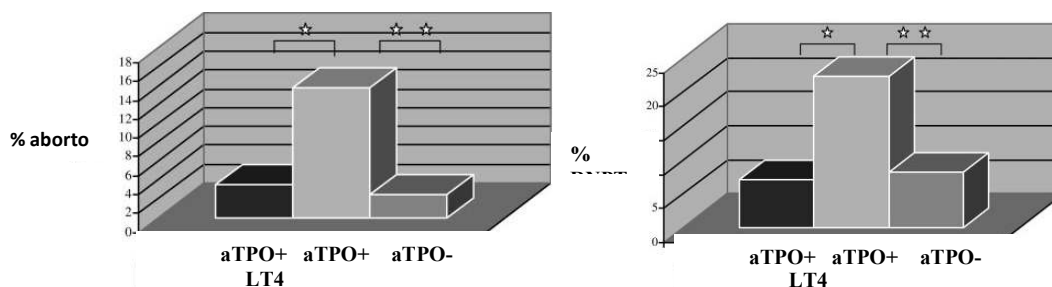
- La presencia de AIT podría asociarse con un mínimo grado de hipofunción tiroidea subyacente, con dificultad de la glándula tiroidea para adaptarse a las demandas del embarazo.
- Los aTPO serían marcadores de afección autoinmune generalizada contra la unidad fetoplacentaria y, a su vez, se asocian con otras alteraciones inmunológicas, como los anticuerpos anticardiolipina.
- Dado que la zona pelúcida y el tejido tiroideo comparten antígenos similares, aquella podría ser blanco de los anticuerpos antitiroideos.
- Los TRAb pueden inhibir, por reacción cruzada, la acción de la hCG en el cuerpo lúteo, disminuyendo la producción de progesterona y estradiol.
- Las mujeres infértiles con AIT son en general de mayor edad y esto es un factor de riesgo independiente para abortar.

En cuanto al feto, aunque existe pasaje transplacentario de los aTPO, no hay evidencias de que ejerzan efectos deletéreos sobre la tiroides fetal.

Si bien se halla probada la asociación entre AIT y riesgo de aborto, no se puede concluir en cuanto a la utilidad de tratamiento con levotiroxina en pacientes con anticuerpos positivos y eutiroidismo.

Recientemente se ha publicado un metanálisis que proporciona evidencia de que el suplemento con levotiroxina debe recomendarse para mejorar el embarazo en las mujeres con hipotiroidismo subclínico y/o AIT al realizar una técnica de reproducción asistida. Se informó que el tratamiento con levotiroxina, en comparación contra placebo o falta de tratamiento, resulta en aumento de las tasas de partos (RR: 2.76, IC 95%: 1.20 a 6.44; $p < 0.018$) e implantación de embriones, con disminución significativa de la tasa de abortos (RR: 0.45, IC 95%: 0.24 a 0.82; $p < 0.01$). El número necesario de pacientes a tratar para prevenir un aborto involuntario fue de 3 y, para la implantación de embriones, de 9. Este metanálisis incluyó el conocido estudio de Negro (2006), en el cual se evaluó la tasa de complicaciones obstétricas en más de 900 mujeres eutiroideas, de las cuales 11.7% presentaron AIT. Las pacientes con AIT positiva sin tratamiento con levotiroxina tuvieron:

- Mayor valor de TSH
- Menor valor de $T4_L$ a la semana 30 de gestación.
- Mayor tasa de aborto (13.8%, la mayoría en el primer trimestre).
- Mayor tasa de partos prematuros (22.4%)



Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2587-91.

En una reciente revisión Cochrane no se observaron beneficio del tratamiento con levotiroxina en estas pacientes en cuanto a disminución de riesgo de preclampsia, pero sí se encontró una tendencia estadísticamente no significativa a la reducción del riesgo de parto prematuro (RR: 0.28; IC 95%: 0.10 a 0.80) y aborto temprano (RR: 0.25; IC 95%: 0.06 a 1.15).

Las recomendaciones de la *Endocrine Society* (2012) con respecto a las mujeres eutiroides con AIT positiva son:

- Monitorear TSH cada 4 semanas en la primera mitad del embarazo y por lo menos una vez entre las semanas 26 y 32.
- Es necesario el seguimiento luego del parto por la posibilidad de tiroiditis posparto.
- No hay evidencia suficiente para recomendar tratar o no tratar a estas pacientes.

Disfunción Metabólica

Diabetes

Las mujeres con diabetes tipo 1 mal controladas tienen una tasa 2 a 3 veces mayor de aborto espontáneo que las mujeres no diabéticas; está corroborado que deben tener un adecuado control metabólico previo a la búsqueda del embarazo. Por otra parte, aquellas con diabetes tipo 2, cuya fisiopatología es la insulinoresistencia, tienen alta frecuencia de pérdidas gestacionales, sobre todo en caso de mal control metabólico. Por lo tanto, en las pacientes abortadoras habituales, se debe evaluar la necesidad de realizar una curva de tolerancia oral a la glucosa, en función del índice de masa corporal y de los antecedentes



personales y familiares. Es importante destacar que no es el antecedente de diabetes lo que aumenta la incidencia de abortos, sino el mal control metabólico.

Obesidad

Las pacientes obesas tienen mayores riesgos durante su embarazo, incluyendo hipertensión, diabetes, RCIU y también abortos. Con un índice de masa corporal mayor a 25 kg/m² ya comienza a aumentar la incidencia de abortos, la cual se hace más notoria con valores superiores a 30 kg/m².

SOP

La tasa de abortos espontáneos en el primer trimestre en las pacientes con SOP varía entre 30% a 36%, cifras que duplican la frecuencia de las mujeres sin esta alteración. El mayor riesgo de aborto espontáneo en estas pacientes fue atribuido a los altos niveles de hormona luteinizante (LH), que puede producir un microambiente adverso para el ovocito, tal vez induciendo madurez prematura y finalización de la división meiótica. Asimismo, la insulinoresistencia y la consecuente hiperinsulinemia pueden contribuir a la ausencia de ovulación, a las altas concentraciones de andrógenos (que por sí mismos pueden tener efecto deletéreo sobre la función endometrial), la infertilidad y el aborto temprano.

Un mecanismo potencial para explicar esta asociación serían los niveles más elevados de inhibidor de la actividad del plasminógeno (PAI-1) y la disminución de la glicodelina presentes en estas mujeres. Los mayores niveles de PAI-1 durante el embarazo podrían producir insuficiencia placentaria secundaria al aumento de riesgo de trombosis. La glicodelina es una glicoproteína producida por las glándulas endometriales durante la fase lútea, que facilita la implantación del embrión. Por ende, los niveles disminuidos de glicodelina en estas pacientes podrían ser responsables de la falla en la implantación que conduciría a un aborto temprano.

Teniendo en cuenta el efecto negativo de la insulinoresistencia en la fisiología del embarazo (mayor riesgo de aborto por aumento de PAI-1 y disminución de glicodelina, mayor riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia, alteración del aporte de nutrientes al feto con consiguiente RCIU), sería lógico pensar que el uso de **metformina durante el embarazo** en mujeres SOP podría ser beneficioso. El fármaco podría disminuir el riesgo de aborto temprano, ya sea en concepciones naturales como luego de un tratamiento de reproducción asistida, así como la incidencia de diabetes gestacional y de complicaciones neonatales. Sin embargo, los resultados de los estudios son dispares. No obstante, la información proviene de estudios pequeños, limitados por su diseño retrospectivo, la falta

de grupo control y ausencia de ajuste por variables mayores de confusión, como la pérdida de peso previa a la concepción.

Se debe tener en cuenta que los efectos benéficos del fármaco en los parámetros relacionados con el embarazo se lograrían a través de un proceso que comienza antes de la concepción (pérdida de peso, mejoría de la insulinoresistencia y del exceso de andrógenos promovidos por el tratamiento con metformina y las medidas higiénico-dietéticas) y transcurren durante todo el embarazo.

Efectos de la Metformina sobre el Riesgo de Aborto Temprano					
	Definición de SOP	Duración	Diseño	Aborto 1er trimestre	
RCT, doble ciego Palomba 2005	100 SOP (NIH) CC naïve. IMC 27	6 meses	45 MTF 1700 + placebo 47 Placebo + CC 150	↓ tasa aborto (p 0.045) 9.7% vs 37.5%	
RCT, doble ciego Legro 2007	626 SOP (NIH) Algunas con tratamiento previo con CC y/o MTF IMC 36	30 semanas	no ↓ aborto temprano CC vs MTF: RR -17.4 (-39.2-4.4) (p = 0.1) MTF + CC vs CC: RR 2.9 (-11.2-17) (p = 0.74)		
			MTF 2000 + placebo	40%	
			CC 50-150 + placebo	22.6%	
			MTF 2000 + CC 50-150	25%	
RCT, doble ciego. Moll 2006	225 SOP (Rotterdam) CC naïve IMC 29 vs 28	6 ciclos	111 MTF 2000 + CC 50-150 114 placebo + CC 50-150	no ↓ aborto RR 1.11 (0.5-2.3)	
RCT, doble ciego Morin-Papunen 2012	320 SOP (Rotterdam) Algunas con tratamiento previo IMC 33 (G1) y 22.6 (G2)	3-9 meses	MTF 2000 (obesas) o 1500 (no obesas) Placebo	no ↓ aborto 15.2 vs 17.8% (p = 0.7)	
Metanálisis Palomba 2009	17 RCT (Rotterdam)		no ↓ aborto RR 0.89 (0.65–1.21) (p = 0.452)		
			MTF vs CC	RR 1.02 (0.59–1.75) (p 0.941)	
			MTF+CC vs CC	CC naïve	RR 0.76 (0.21–2.81) (p 0.683)
				CC resistente	RR 1.43 (0.91–2.25) (p 0.125).

RCT: estudio controlado y aleatorizado; IMC: índice de masa corporal (kg/m²); MTF: metformina (mg); CC: citrato de clomifeno



La metformina es una droga categoría B para la *Food and Drug Administration*, lo que significa que los estudios en animales han demostrado que es una droga segura, pero aún faltan estudios de seguridad en humanos. Si bien el uso de metformina se asocia con trastornos gastrointestinales, no se observaron efectos adversos graves maternos ni sobre la descendencia. Aunque los estudios realizados hasta la fecha no han demostrado toxicidad, existe preocupación acerca del impacto potencial en embarazos complicados con insuficiencia placentaria y RCIU. En estos casos, el feto depende del desarrollo de insulinoresistencia periférica para proveerse de nutrientes y la metformina podría interferir con este mecanismo adaptativo. Asimismo, no existen aún estudios que evalúen a largo plazo a los hijos nacidos de madres que utilizaron metformina durante el embarazo.

Tanto la *Endocrine Society* como *ESHRE/ASRM* sugieren **suspender la metformina en las mujeres con SOP en cuanto se confirma el embarazo**, dada la ausencia de beneficio documentado del uso rutinario de esta droga durante la gestación.

Hiperprolactinemia

Se sugiere determinar el nivel de prolactina en todas las mujeres abortadoras habituales. La hiperprolactinemia se asocia con disfunción ovulatoria y podría vincularse con aborto recurrente a través de la alteración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, llevando a defectos en la folículogénesis y la maduración ovocitaria, y/o a una fase lútea inadecuada. La normalización de los valores de prolactina mediante el tratamiento con agonistas dopaminérgicos mejora los resultados de embarazos subsiguientes en pacientes con abortos recurrentes. En un estudio en el que se comparó la evolución de 64 mujeres con 2 o más abortos e hiperprolactinemia en los embarazos subsiguientes, se obtuvo una tasa de 85.7% de recién nacidos vivos en aquellas que recibieron tratamiento con bromocriptina durante el embarazo, mientras que el grupo no tratado logró un índice de 52.4%.

Enfermedad Celíaca

Esta enteropatía autoinmune puede ser desencadenada por la exposición alimentaria al gluten en individuos genéticamente susceptibles. Se asocia con la ingestión de trigo, avena, cebada y centeno (TACC). Se caracteriza por la presencia en sangre de anticuerpos anti-transglutaminasa y antiendomiso, con atrofia vellositaria en el examen histológico. Concomitantemente se debe medir IgA total ya que hasta el 10% de los pacientes con celiaquía tienen déficit de este marcador. Puede diagnosticarse hasta en un 1% a 2% de la población general, cuando se realiza *screening* serológico.

Clásicamente, la enfermedad celíaca se asocia con diarrea, malabsorción, dolor abdominal y pérdida de peso. Puede coexistir con otros trastornos autoinmunes (AIT, diabetes tipo 1, insuficiencia adrenal, IOP). A las complicaciones extraintestinales conocidas (dermatitis herpetiforme, baja masa ósea, baja talla) se le pueden agregar los trastornos reproductivos, tanto en mujeres como en hombres; se han descrito alteraciones en la fertilidad y resultados adversos en el embarazo, posiblemente relacionados con mecanismos autoinmunes o **deficiencia de nutrientes** (abortos involuntarios, bajo peso al nacer, niños prematuros). **La infertilidad puede ser la primera manifestación de enfermedad celíaca subclínica.**

Alteraciones Reproductivas en la Enfermedad Celíaca		
Mujeres	Hombres	Embarazo
Menarca tardía	Disfunción gonadal	Abortos recurrentes
Amenorrea	Teratozoospermia	RCIU
IOP	Astenozoospermia	Parto prematuro
Infertilidad	Disfunción eréctil	

Adaptado de Freeman y col. World J Gastroenterol 2010; 16(46):5810-14

Un estudio de casos y controles en Italia evaluó 94 mujeres sin tratar y 31 pacientes celíacas embarazadas tratadas con dieta libre de gluten (DLG). Los riesgos relativos de aborto y bajo peso al nacer fueron mayores en el primer grupo. También se han publicado incidencias más altas de aborto espontáneo en mujeres celíacas en diferentes países, incluyendo Argentina, Italia y el Reino Unido.

Varios investigadores han tratado de evaluar la frecuencia de enfermedad celíaca subclínica en mujeres con antecedentes de abortos involuntarios recurrentes o RCIU de causa desconocida. De una cohorte de 40 mujeres, 3 (8%) con abortos involuntarios espontáneos recurrentes, 6 (15%) pacientes con RCIU y ninguno de los controles tenían pruebas serológicas positivas. Los mecanismos involucrados en los resultados adversos de los embarazos en estas pacientes fueron aún pobremente explorados. Se propone:

- Alteración en la función placentaria:
 - aumento de la apoptosis de células trofoblásticas
 - efecto directo de los autoanticuerpos sobre el sincitiotrofoblasto, con inhibición de la actividad transglutaminasa en el tejido placentario.
- Alteración de la coagulación asociada con la variante 4G del PAI-1.
- Deficiencia de nutrientes: el hierro, ácido fólico, zinc, selenio y las vitaminas liposolubles son esenciales para la función reproductiva y la organogénesis embrionaria. Los estudios nutricionales en la enfermedad celíaca durante el embarazo son muy pocos y se han descrito casos de deficiencia de zinc, selenio y ácido fólico.



Los acontecimientos desfavorables asociados con enfermedad celíaca pueden ser prevenidos por una **DLG**. Muchas mujeres creen erróneamente que la DLG será perjudicial por la presunta privación al feto en desarrollo de los nutrientes necesarios. Por lo tanto, la importancia de la DLG debe ser enfatizada por el médico. La mujer celíaca que busca un embarazo debe ser evaluada para descartar deficiencias de vitaminas y minerales (vitamina B₁₂, vitaminas liposolubles, hierro, calcio), las cuales deben tratarse.

El *screening* de la enfermedad celíaca puede ser útil; sin embargo, su valor potencial y costo-efectividad en todas las mujeres en edad reproductiva no se ha determinado completamente. Por lo tanto, se seleccionan grupos de riesgo, como las mujeres con alteraciones del ciclo menstrual, infertilidad y resultados adversos en el embarazo. Se debe considerar la detección de la enfermedad celíaca como parte del estudio de los pacientes con infertilidad inexplicada, abortos recurrentes y RCIU sin etiología clara.

Déficit de Vitamina D

Se ha demostrado que la placenta expresa 1-alfa-hidroxilasa y produce 1,25(OH)₂D, la que actúa en forma autocrina o paracrina en este órgano. En múltiples trabajos se relaciona el déficit de vitamina D con el aumento de frecuencia de preclampsia; se destaca el estudio de Bodnar y colaboradores, en el que se compararon 49 primigestas que sufrieron preclampsia con 219 embarazadas sin preclampsia. En el primer grupo, los valores de 25(OH)D fueron un 15% más bajos y la prevalencia de hipovitaminosis D fue mayor durante las primeras semanas de embarazo. Aquellas mujeres con valores de 25(OH)D inferiores a 14 ng/mL en etapas tempranas del embarazo (antes de la semana 22) presentaron un riesgo 5 veces mayor de preclampsia, en forma independiente de la edad y del índice de masa corporal.

Dentro de las acciones no clásicas de la vitamina D está descrito su papel a nivel inmunológico. Los niveles adecuados de vitamina D se asocian con valores más elevados de interleuquina (IL) 10, una citoquina antiinflamatoria, y concentraciones más bajas de IL-6 y proteína C-reactiva (marcadores de inflamación). La vitamina D es un agente inmunosupresor linfocitario: produce reducción en el nivel de IL-2, promueve el desarrollo de linfocitos T_{H2} supresores y mantiene las células dendríticas en estado de inmadurez, lo que permite inmunotolerancia.

En el estudio de Tavakoli (2011) se evaluó el efecto inmunomodulador de la 1,25(OH)₂D en la producción de citoquinas por las células del endometrio en mujeres con aborto recurrente. Se analizó la producción de interferón gamma, IL-10, factor de crecimiento transformante beta (TGF-B), IL-17, IL-6, e IL-8 por las células y el estroma endometrial en

presencia o ausencia de 1,25(OH)D en mujeres abortadoras y controles sanos. La 1,25(OH)₂D₃ interfirió con la producción de citoquinas por las células endometriales en ambos grupos; en las células del endometrio, la 1,25(OH)₂D₃ redujo la producción de citoquinas y estimuló al TGF-B.

Dada la compleja inmunoregulación de la interfase feto-materna, el potencial beneficio de la vitamina D₃ en pacientes abortadoras debe ser investigado. Los niveles adecuados de vitamina D podrían ayudar a mejorar el resultado del embarazo, incluyendo la prevención de preeclampsia y abortos recurrentes.

IOP

Para la evaluación de la reserva ovárica deben considerarse:

- Edad de la paciente
- FSH y estradiol en fase folicular temprana (respectivos niveles mayores de 20 mU/l y de 80 pg/dl se asocian con mal pronóstico reproductivo)
- Hormona antimülleriana
- Ecografía transvaginal (conteo folículos antrales)

La edad de la mujer es la causa más claramente relacionada con la pérdida gestacional asociada con aneuploidías fetales. Cuando la falla ovárica es evidente (amenorrea, síndrome climatérico, FSH elevada), el diagnóstico es sencillo, pero existe un período que muchas veces es prolongado, en el cual la paciente menstrúa regularmente pero ha deteriorado su calidad y cantidad de óvulos (IOP "oculta"). Esta mujer quizás logre embarazos, pero no serán en su gran mayoría evolutivos.

Bibliografía

1. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol. 1991; 26:23-27.
2. Larsen E. New insights into mechanisms behind miscarriage. BMC Medicine 2013;11:154.
3. ASRM. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2012;98(5):1103-1111.
4. Velkeniers B, van Meerhaeghe A, Poppe K, et al. Pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. Human Reproduction Update 2013; 19(3): 251–258.
5. Hirsch D, Levy S, Nadler V, et al. Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2013; 169(3): 313-320.

6. Artini PG, Uccelli A, Papini F, et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecological Endocrinology*, 2013; 29(1): 36–41
7. Lata K, Dutta P, et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case–control study. *Endocrine Research*. 2013; 2,118–124.
8. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10): 1081-1125
9. van den Boogaard E, Vissenberg R, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605–619.
10. Negro R, Schwartz A, et al. 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(9):E44–E48
11. Abalovich M, Gauna A, Gutiérrez S, Mereshian P, Croome S. Segundo Consenso Argentino sobre patologías endocrinológicas. *Endocrinopatías y embarazo*. RAEM. 2007;44(3)
12. Negro R, Formoso G, et al. Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women With Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2587–2591
13. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutiérrez S, Levalle O. Hipotiroidismo subclínico y autoinmunidad tiroidea en pacientes Infértiles y abortadoras habituales. *RAEM* 2003 Vol 40
14. Reid SM, Middleton P, et al. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD007752 Hirahara F, Andoh N, et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998;70:246–52.
15. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1):19-25
16. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89(3):505-522
17. Fauser BC, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97(1):28-38
18. Glueck CJ et al. Plasminogen activator inhibitor activity, 4G5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene, and first-trimester miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2006; 55:345–352.



19. Jakubowicz DJ, et al. Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *JCEM* 2004; 89:833–839.
20. Glueck C, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L 2002 Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17:2858–64
21. Glueck CJ, et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75:46–52.
22. Jakubowicz DJ, et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *JCEM* 2002;87:524–529
23. Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16(46):5810-14.
24. Soni S, BAdawy Sz. Celiac disease and its effect on human reproduction: a review. *J Reprod Med* 2010; 55(1-2):3-8
25. Tavakoli M. Effects of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on cytokine production by endometrial cells of women with recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2011;96:751-757.
26. Musich M. Guía de práctica clínica OSECAC. Vitamina D. 2012
27. Costanzo P. Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas. *RAEM* 2009. Vol 46- No. 1.
28. La Marca A. The ovarian follicular pool and reproductive outcome in women. *Gynecol Endocrinol*, 2012; 28(3):166–169.