



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Tratamiento de los abortos precoces de repetición de
etiología desconocida**

**Treatment of early recurrent miscarriages of unknown
etiology**

Autora: Dña. Laura López Marín

**Directores: D. Víctor Manuel Martínez Taboada
y D. Marcos López Hoyos**

Santander, junio de 2018

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| RESUMEN | 1 |
| ABSTRACT | 1 |
| APÉNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS | 2 |
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| Definición, epidemiología y factores etiológicos del aborto recurrente | 3 |
| Embarazo y aborto: fisiopatología | 8 |
| Inmunología del embarazo | 10 |
| Síndrome antifosfolípido y aborto | 15 |
| Enfoque terapéutico de los abortos espontáneos de repetición | 17 |
| OBJETIVOS | 19 |
| METODOLOGÍA..... | 19 |
| Revisión sistemática de la literatura: uso de corticoides en los abortos espontáneos de repetición | 19 |
| Pacientes | 20 |
| Pautas de tratamiento médico..... | 23 |
| Análisis estadístico | 25 |
| RESULTADOS | 26 |
| Objetivo primero. Revisión sistemática de la literatura: uso de corticoides en los abortos espontáneos de repetición | 26 |
| Bloque A. Abortos espontáneos de repetición idiopáticos | 26 |
| Bloque B. Abortos espontáneos de repetición asociados a síndrome antifosfolípido | 32 |
| Bloque C. Fallos de técnicas de fecundación <i>in vitro</i> | 39 |
| Objetivo segundo. Estudio de cohortes históricas: comparación de la tasa de éxito gestacional con y sin tratamiento esteroideo | 43 |
| Objetivo tercero. Estudio de cohortes históricas: análisis de la toxicidad gestacional derivada del tratamiento esteroideo | 45 |
| DISCUSIÓN..... | 46 |
| CONCLUSIONES | 48 |

| | |
|--|----|
| BIBLIOGRAFÍA..... | 49 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 59 |
| ANEXO I. TABLAS RESUMEN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA..... | 1 |
| ANEXO II. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS | 9 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Etiología y factores de riesgo de los abortos espontáneos de repetición. | 8 |
| Tabla 2. Opciones terapéuticas de los abortos espontáneos de repetición basadas en la evidencia actual..... | 18 |
| Tabla 3. Características generales de los grupos de pacientes según su morbilidad obstétrica..... | 21 |
| Tabla 4. Características generales de la población a estudio según su exposición a corticoides. | 22 |
| Tabla 5. Características clínicas y serológicas de las pacientes con síndrome antifosfolípido..... | 23 |
| Tabla 6. Tratamientos asociados en el grupo expuesto y en el no expuesto a corticoides. | 24 |
| Tabla 7. Tratamientos principales en los grupos de pacientes según su morbilidad obstétrica..... | 25 |
| Tabla 8. Número de embarazos y tipos de desenlace en cada grupo de pacientes..... | 44 |
| Tabla 9. Comparación de los resultados entre el grupo control y el grupo intervenido. | 44 |
| Tabla 10. Comparación de los resultados entre la historia obstétrica previa y la posterior de las pacientes tratadas con corticoides. | 45 |
| Tabla 11. Efectos adversos potencialmente derivados del tratamiento esteroideo..... | 45 |
| Tabla 12. Estudios incluidos en la revisión sistemática sobre el uso de corticoides en los abortos de repetición idiopáticos (Anexo I). | 1 |
| Tabla 13. Estudios incluidos en la revisión sistemática sobre el uso de corticoides en los abortos de repetición asociados a síndrome antifosfolípido (Anexo I). | 3 |
| Tabla 14. Estudios incluidos en la revisión sistemática sobre el uso de corticoides en las técnicas de fecundación <i>in vitro</i> fallidas (Anexo I). | 6 |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Los abortos espontáneos de repetición tienen una incidencia global del 0,4-1% y su etiología sólo se establece en la mitad de los casos.

OBJETIVOS. Pretendemos realizar una revisión sistemática de la literatura acerca del uso de los corticoides en el tratamiento de esta patología y analizar su eficacia y toxicidad en nuestro estudio de cohortes históricas.

MATERIAL Y MÉTODOS. La revisión sistemática se ha realizado sobre 54 artículos que abordan el manejo de tres grupos de pacientes con abortos de repetición: idiopáticos, asociados a síndrome antifosfolípido y tras fecundación *in vitro*. El estudio de cohortes históricas cuenta con una muestra de 84 mujeres (34 en el grupo expuesto a corticoides) que han sido analizadas según los mismos grupos de morbilidad.

RESULTADOS. La revisión sistemática apoya el empleo de corticoides en los casos de abortos recurrentes idiopáticos y asociados a síndrome antifosfolípido. En nuestra cohorte, la tasa de aborto del grupo no expuesto a corticoides es del 78,7%, y desciende al 30,2% con la pauta propuesta ($p < 0,0001$). No se han observado efectos adversos distintos ni en mayor proporción que en la población no tratada.

CONCLUSIÓN. El tratamiento con dosis bajas de corticoides puede ser de utilidad en poblaciones seleccionadas de pacientes con abortos precoces de repetición, aunque se requiere la realización de ensayos clínicos aleatorizados diseñados con este propósito.

PALABRAS CLAVE: abortos espontáneos de repetición, corticoides, síndrome antifosfolípido, técnicas de reproducción asistida, fecundación *in vitro*.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Recurrent miscarriage occur in the 0.4-1% of general population, and its etiology is only found in half of the patients.

OBJECTIVES. Our aim was to perform a systematic review of the literature about the use of corticosteroids as a treatment for recurrent miscarriage, as well as to analyze its efficacy and toxicity in a retrospective cohort study.

MATERIALS AND METHODS. The systematic review was based on 54 papers that divide the therapeutic approach to recurrent miscarriage according to three different groups: idiopathic miscarriage, miscarriage associated to antiphospholipid syndrome and *in vitro* fertilization failure. In our cohort study, 84 women were included -34 of them, under corticosteroid treatment.

RESULTS. The systematic literature review supports the use of corticosteroids in idiopathic and antiphospholipid syndrome-associated miscarriage. In our cohort, the miscarriage rate in non-corticosteroid-treated group was 78.7%, whereas corticosteroid-treated one's decreased to 30.2% ($p < 0.0001$). Adverse effects derived from steroid treatment do not seem different or more frequent than in the untreated group.

CONCLUSION. Some patient-selected populations with recurrent miscarriage can benefit from the use of low-dose corticosteroids, although randomized clinical trials are needed to define the proper, high-quality evidence-based medical treatment.

KEY WORDS: recurrent miscarriage, corticosteroids, antiphospholipid syndrome, assisted reproduction techniques, *in vitro* fertilization.

APÉNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- 11 β -HSD2**: 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa-2.
- AAF**: anticuerpos antifosfolípido.
- AAS**: ácido acetilsalicílico.
- Ac**: anticuerpos.
- aCL**: anticuerpos anticardiolipina.
- ADN**: ácido desoxirribonucleico.
- AER**: abortos espontáneos de repetición.
- AL**: anticoagulante lúpico.
- ANA**: anticuerpos antinucleares.
- Anti-TG**: anticuerpos anti-tiroglobulina.
- Anti-TPO**: anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea.
- Anti-TSHr**: anticuerpos anti-receptor de tirotropina.
- ATA**: anticuerpos antitiroideos.
- a β 2GPI**: anticuerpos anti-beta-2 glicoproteína-I.
- CIR**: crecimiento intrauterino retardado.
- DE**: desviaciones estándar.
- DG**: diabetes gestacional.
- DGP**: diagnóstico genético preimplantacional.
- DM2**: *diabetes mellitus* tipo II.
- DPPNI**: desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta.
- EII**: enfermedad inflamatoria intestinal.
- FIV**: fecundación *in vitro*.
- FIV-ICSI**: fecundación *in vitro* con inyección intracitoplasmática de espermatozoides.
- FIV-SUZI**: fecundación *in vitro* con inyección subzonal de espermatozoides.
- FIV-TE**: fecundación *in vitro* con transferencia embrionaria simple.
- FRCV**: factores de riesgo cardiovascular.
- HBPM**: heparina de bajo peso molecular.
- hCG**: hormona gonadotropina coriónica humana.
- HLA**: sistema del antígeno leucocitario humano.
- HTA**: hipertensión arterial.
- HTAG**: hipertensión arterial gestacional.
- HUMV**: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- IC**: intervalo de confianza.
- IGIV**: inmunoglobulinas intravenosas.
- IL**: interleucina.
- INF- γ** : interferón gamma.
- IQ**: intervención quirúrgica.
- KIR**: *killer-cell immunoglobulin-like receptor*.
- LH**: hormona luteinizante.
- MHC**: complejo mayor de histocompatibilidad.
- MMP**: metaloproteinasas de matriz.
- MTHFR**: metilentetrahidrofolato reductasa.
- N**: tamaño muestral.
- NF κ B**: factor nuclear kappa B.
- NHC**: número de historia clínica.
- NK**: células *natural killer*.
- pNK**: células *natural killer* periféricas.
- uNK**: células *natural killer* uterinas.
- OMS**: Organización Mundial de la Salud.
- PEG**: pequeño para la edad gestacional.
- PG**: prostaglandinas.
- PP**: parto pretérmino.
- RPM**: rotura prematura de membranas.
- RR**: riesgo relativo.
- SAF**: síndrome antifosfolípido.
- SEG**: semanas de edad gestacional.
- SOPQ**: síndrome de ovario poliquístico.
- TGF- β** : factor de crecimiento transformante beta.
- Th**: linfocito T *helper*.
- TNF- β** : factor de necrosis tumoral beta.
- TRAH**: técnicas de reproducción asistida humana.
- Tregs**: linfocitos T reguladores.
- iTreg**: linfocito T regulador adaptativo o periférico.
- nTreg**: linfocito T regulador natural o del timo.
- pTreg**: linfocito T regulador adaptativo o periférico.
- tTreg**: linfocito T regulador natural o del timo.
- TTPA**: tiempo de tromboplastina parcial activada.
- UI**: unidades internacionales.
- VEGF**: factor de crecimiento endotelial vascular.
- Vs.**: versus.

INTRODUCCIÓN

Definición, epidemiología y factores etiológicos del aborto recurrente

Los abortos espontáneos de repetición (AER), principalmente si la etiología no está esclarecida, comprenden un área frustrante de la práctica clínica de nuestra era debido a su difícil manejo diagnóstico y terapéutico. Con el fin de favorecer la recogida y comparación de los datos relacionados con los AER, conviene estandarizar la terminología en la literatura, empezando por establecer una definición clara de los AER, que frecuentemente varía de unas fuentes a otras. Si bien la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el aborto espontáneo como la expulsión o extracción de un embrión o feto menor de 500g de peso (1), se considera preferiblemente aborto espontáneo la pérdida de un embarazo clínicamente reconocido antes de la vigésima semana de gestación (2). No obstante, no existe un consenso tan claro en la definición de los AER (3), que clásicamente corresponde a la consecución de tres o más abortos espontáneos en el primer trimestre del embarazo (4,5). Por último, se define como aborto precoz aquella pérdida embrionaria antes de la décima semana de gestación (3).

La diferenciación entre aborto espontáneo y AER es pertinente, puesto que la incidencia de aborto espontáneo hasta la semana 20 de gestación oscila entre el 8 y el 20% de las gestaciones clínicamente reconocidas y entre el 13 y el 26% de todas las gestaciones (2), mientras que la incidencia global de AER lo hace entre el 0,4 y el 1% de todas las gestaciones. A pesar de no constituir un alto porcentaje, la incidencia de AER es mayor de lo esperable por azar: si tuviéramos en cuenta una incidencia media de aborto espontáneo del 15%, la incidencia esperable para dos abortos espontáneos rondaría el 2,25% (que sí se cumple en estudios observacionales) y, para tres abortos espontáneos, el 0,3% (que es ligera o moderadamente superior en estudios observacionales) (1,3). Aunque en estos estudios no se tuvieron en cuenta factores de confusión como la edad materna o la edad gestacional a la que ocurrió el suceso, los datos obtenidos podrían sugerir una base fisiopatológica desconocida en los AER susceptible de intervención terapéutica. De hecho, la causa de los AER es identificable sólo en el 50% de los casos (3), con lo que se trata de un amplio campo de investigación.

Dentro de los factores pronósticos del aborto espontáneo recurrente, además de la edad materna, son fundamentales los antecedentes personales de pérdidas gestacionales previas. El riesgo de pérdida en un primer embarazo ronda el 11-13% (1) y asciende al 14-21%, 24-29% y 31-33% tras un primer, segundo o tercer aborto espontáneo, respectivamente. Este riesgo depende en parte de la presencia de anomalías cromosómicas en los progenitores y de sus características, ya que no todas conllevan la misma tasa de aborto, y del aumento de la paridad, consecuencia del patrón de comportamiento de la pareja asociado a las circunstancias inevitables que los rodean; ahondando en este asunto, es frecuente que una pareja que ha sufrido uno o varios abortos espontáneos realice intentos repetidos de concebir que parecen desencadenar una “compensación reproductiva” en la que a más intentos y menor intervalo entre

concepciones, menos éxito gestacional. A esto se le suma el factor tiempo, que devalúa la calidad de los gametos, a pesar de que la edad materna avanzada se asocia con una mayor tasa de aborto independientemente de las anomalías cromosómicas halladas en el feto (3). Además, las pérdidas de gestaciones no visualizadas, que incluyen las pérdidas bioquímicas (hormona gonadotropina coriónica humana -hCG- positiva en ausencia de ultrasonografía) y de gestaciones de localización incierta (hCG positiva sin hallazgos en ultrasonografía) confieren un Riesgo Relativo (RR) de 0,9 (intervalo de confianza -IC- 95% 0,83-0,97) para un sucesivo nacimiento de feto vivo. Este RR es equivalente al conferido por cada aborto clínico, por lo que aportan un valor pronóstico negativo importante en los casos de AER (6).

Las categorías etiológicas sobre las que se especula en la mitad de los casos y se confirma en la otra mitad quedan resumidas en la **Tabla 1** y se desarrollan en mayor profundidad a continuación.

- **Factores genéticos.** La incidencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos vivos es del 0,6%, mientras que esto ocurre en aproximadamente el 50-70% de los abortos espontáneos, siendo la anomalía más frecuente la aneuploidía (7). A pesar de que el diagnóstico genético preimplantacional parece ser beneficioso en pacientes con AER en algunos estudios, también se ha visto que la tasa de anomalías cromosómicas es inversamente proporcional al número de abortos previos (7), con lo que una concepción aneuploide sugiere un mayor éxito en el siguiente embarazo y podría ser disuasoria de otras pruebas complementarias innecesarias (8).

La sospecha de cariotipo parental anormal debe estar guiada por la historia familiar, ya que sólo en el 3-5% de las parejas con AER uno de los progenitores (la mujer con doble probabilidad) estará afecto de una translocación, que resultaría desbalanceada en el feto y propiciaría el aborto (4). Debido a la baja prevalencia de alteraciones cromosómicas parentales sumada a que el cariotipo parental no es predictivo de un aborto sucesivo, no es recomendable el análisis rutinario del cariotipo de parejas con AER (8).

- **Factores uterinos.** Las anomalías uterinas congénitas están presentes en aproximadamente el doble de las mujeres con AER, siendo el útero septado la anomalía más frecuentemente implicada en alteraciones reproductivas debido tanto a factores físicos como hormonales, puesto que se ha asociado a la receptividad endometrial deficiente (ver Factores hormonales), aunque no existen datos concluyentes al respecto. Anomalías adquiridas, como los miomas submucosos y las adhesiones intrauterinas postparto, también pueden ser causa de AER (en ocasiones secundaria). La insuficiencia cervical, por el contrario, suele producir parto pretérmino (PP) o, en todo caso, pérdida fetal en el segundo trimestre, pero no en el primero (3,4).

- **Factores hormonales.** La receptividad endometrial está en gran medida regulada por los niveles de diversas hormonas en cada fase del ciclo reproductivo femenino; así, alteraciones en estos niveles hormonales pueden desembocar en una receptividad endometrial deficiente. Por ejemplo, se ha visto que las mujeres con AER e hiperprolactinemia tratadas con bromocriptina tienen una mayor tasa de éxito gestacional que las no tratadas (86% vs. 52%, respectivamente), además de que en este estudio los niveles de prolactina fueron significativamente mayores en las mujeres que terminaron en aborto (9). Otra hormona decisiva para una correcta implantación y un correcto mantenimiento del embarazo es la progesterona; en consecuencia, el defecto de la fase lútea, con disminución de los niveles circulantes de progesterona, se ha relacionado con fracaso gestacional y por ello se especula sobre el uso de progesterona exógena en pacientes con AER, bajo el argumento de que no existe evidencia de daño pero sí de beneficios, aunque éstos provienen de estudios con escasa potencia (5,8). Efectos similares al defecto de la fase lútea parecen obedecer a la enfermedad tiroidea no controlada, ya sea mediada por autoanticuerpos o no y tanto en casos de hipertiroidismo como de hipotiroidismo (8), aunque la mayor evidencia de riesgo elevado de aborto espontáneo reside en mujeres con hipotiroidismo subclínico, sobre todo cuando se asocia a la presencia de autoanticuerpos antitiroideos (ATA) (10) (ver Factores inmunológicos).

Algunas alteraciones metabólicas globales también se han relacionado con el aborto espontáneo. Entre ellas, el síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) duplica la tasa de aborto en comparación con la población general, probablemente debido a los altos niveles de hormona luteinizante (LH) y de andrógenos, así como a la resistencia a la insulina (3,4). De hecho, se ha demostrado que la obesidad es un factor de riesgo independiente de aborto y aumenta la tasa de aborto euploide (11).

- **Factores inmunológicos.** El fracaso reproductivo inmuno-mediado podría originarse en mecanismos bien aloinmunes o autoinmunes de la madre. Los primeros condicionan la tolerancia del sistema inmune materno frente a un cuerpo extraño semi-alogénico, como es el embrión, a través de la barrera feto-placentaria, que en caso de ser deficiente podría desencadenar una reacción análoga a la de huésped contra injerto (ver Embarazo y aborto: fisiopatología). En cuanto a la presencia de autoanticuerpos maternos, más prevalentes en mujeres con AER, cabe destacar los anticuerpos antifosfolípido (AAF), los más frecuentemente relacionados con los AER (5-15% de los casos), seguidos de los anticuerpos antinucleares (ANA) (4). Sin embargo, existe evidencia que apunta a que otros autoanticuerpos, como los presentes en la enfermedad celiaca o los ATA, podrían relacionarse con los AER.

El síndrome antifosfolípido (SAF) es, por un lado, la estrella de las trombofilias adquiridas, pero el principal mecanismo fisiopatológico obstétrico de este

síndrome definido está mediado por autoanticuerpos, por lo que lo clasificamos dentro de los factores inmunológicos (ver Síndrome antifosfolípido y aborto). Aquí sólo mencionaremos que, dado que los títulos de AAF pueden elevarse transitoriamente en varias situaciones, como la infección, el diagnóstico de síndrome antifosfolípido requiere dos test positivos a AAF realizados con al menos 12 semanas de margen (12).

Por otro lado, en un metaanálisis reciente se ha demostrado que las mujeres con enfermedad celiaca tienen mayor incidencia de muerte fetal, crecimiento intrauterino retardado (CIR), PP, bajo peso al nacimiento y peso pequeño para la edad gestacional (PEG) (13), pero parece no establecerse una relación tan clara entre la celiaquía y los AER. Además, la mayoría de los estudios han sido llevados a cabo en mujeres con clínica de enfermedad celíaca, por lo que disponemos de escasa evidencia acerca de las complicaciones obstétricas en mujeres celiacas asintomáticas, aunque los datos recogidos hasta el momento parecen indicar que no existen diferencias en la prevalencia de autoanticuerpos de enfermedad celiaca entre las mujeres asintomáticas con AER y sin morbilidad obstétrica, lo que implicaría que la enfermedad celiaca asintomática no es frecuente en las mujeres con AER y, por ende, el screening de autoanticuerpos no estaría indicado de rutina (14).

Por último, los ATA están presentes en el 5-20% de las mujeres en edad reproductiva y predisponen al desarrollo de hipotiroidismo subclínico, a pesar de que no siempre se acompañen del mismo (15); por ejemplo, en España se estima que aproximadamente un 17% de las mujeres con hipotiroidismo subclínico presenta además ATA en suero (16). Esta relación inconstante entre los ATA y la hipofunción tiroidea impulsó la teoría de que el mecanismo fisiopatológico del aborto en presencia de ATA es independiente del estado hormonal materno, es decir, se especula acerca de un mecanismo inmunomediado, por ahora incierto, que justifique la mayor prevalencia de infertilidad, aborto y PP en las mujeres portadoras de ATA (17). En la misma línea, se ha visto que la prevalencia de los ATA (anti-tiroglobulina o anti-TG, anti-peroxidasa tiroidea o anti-TPO y anti-receptor de TSH o anti-TSHr) es mayor en mujeres con AER, incluso siendo la mayoría eutiroides (18). Sin embargo, un metaanálisis reciente sobre el impacto de los ATA en los resultados de técnicas de reproducción asistida humana (TRAH) no encontró diferencias entre tener o no tener ATA en las mujeres sin hipotiroidismo subclínico, aunque las tasas globales de aborto sí fueran significativamente superiores en las mujeres con ATA (19). Este dato no coincide con lo publicado en otros estudios que postulan que el hipotiroidismo subclínico sólo se relaciona con el aborto en caso de ATA positivos (16), ni con otro metaanálisis reciente en el que se observa un aumento de la prevalencia de aborto en mujeres con hipotiroidismo subclínico sin ATA, prevalencia que es aún mayor si se asocia a ATA positivos (10). En definitiva, parece que la única relación establecida por el momento es una

mayor prevalencia de AER en mujeres ATA positivas, aunque el screening de función tiroidea y ATA sólo se recomienda en mujeres de alto riesgo (por ejemplo, en los casos de AER), ya que se beneficiarían de la terapia sustitutiva con levotiroxina (15,20).

- **Trombofilias hereditarias y adquiridas.** Las trombofilias hereditarias como la mutación del factor V de Leiden, la mutación del gen de la protrombina y las deficiencias de las proteínas C y S y de antitrombina han sido asociadas a AER, aunque dicha asociación parece más sólida en los casos de muerte fetal tardía que de pérdidas precoces y, lo que es más importante, no hay evidencia que apoye la eficacia del uso de anticoagulantes en estas mujeres para conseguir un recién nacido vivo. Así, las pruebas complementarias de detección de trombofilias no deberían realizarse de forma rutinaria en mujeres con AER (8). El síndrome antifosfolípido es la única trombofilia que ha demostrado estar asociada a fracaso gestacional (8) (ver Síndrome antifosfolípido y aborto).
- **Factor masculino.** Las muestras de esperma de parejas con AER presentan mayor fragmentación del ADN, signo de daño celular, y conllevan mayor riesgo de aborto en series sometidas a TRAH (8). Este hecho pone de manifiesto la necesidad del estudio de la calidad del esperma en parejas con dificultades reproductivas.
- **Infección genital.** La vaginosis bacteriana es un factor de riesgo de PP y aborto tardío, pero no se ha identificado ningún agente causante de AER. Los test de cribado deberían considerarse sólo en mujeres de alto riesgo con historia previa de abortos tardíos (8,12).
- **Hábitos tóxicos y estilo de vida.** La asociación entre el consumo de sustancias como el tabaco, el alcohol y la cafeína y el aborto espontáneo no está demostrada, pero su cese podría aumentar la probabilidad de lograr un embarazo a término, por lo que es recomendable apoyar a las parejas para que adopten hábitos más saludables, así como ofrecerles consejo, comprensión y ayuda psicológica (8,12).

Tabla 1. Etiología y factores de riesgo de los abortos espontáneos de repetición.

| Causas de AER | Incidencia/riesgo de aborto | Consideraciones especiales |
|---|--|---|
| Anomalías cromosómicas | 50-70% de los abortos espontáneos vs. 0,6% de los recién nacidos vivos | <ul style="list-style-type: none"> Más frecuente: aneuploidía. ↓ riesgo de aborto sucesivo. Cariotipo de un progenitor anormal: 3-5% de las parejas con AER. |
| Anomalías uterinas congénitas | 10-15% de las mujeres con AER vs. 7% del global | <ul style="list-style-type: none"> Más frecuente y con peor resultado gestacional: útero septado. Adquiridas menos frecuentes: miomas submucosos, pólipos endometriales y adhesiones postparto. Insuficiencia cervical provoca pérdidas de 2º trimestre. |
| Factores hormonales | 15-60% | <ul style="list-style-type: none"> Hiperprolactinemia. Defecto de la fase lútea. Hiper- y, sobre todo, hipotiroidismo. SOPQ. Resistencia a la insulina. Obesidad. |
| Síndrome antifosfolípido | 5-15% de las mujeres con AER vs. 2-5% del global | <ul style="list-style-type: none"> Única trombofilia asociada a fracaso gestacional. Diagnóstico: dos test positivos a AAF con 12 semanas de margen. No evidencia suficiente para trombofilias hereditarias. |
| Factores inmunológicos no SAF | Sin determinar Muy variable | <ul style="list-style-type: none"> “Reacción huésped contra injerto (semi-alogénico)”. Autoanticuerpos son más frecuentes en mujeres con AER, principalmente: <ul style="list-style-type: none"> AAF (14%). ANA (7%). Celiaquía, ATA: controvertidos. |
| Factor masculino | Sin determinar | <ul style="list-style-type: none"> ADN más fragmentado en espermatozoides de parejas sometidas a TRAH. |
| Hábitos tóxicos y estilo de vida | No demostrado | <ul style="list-style-type: none"> Cese de alcohol, tabaco y cafeína podrían favorecer el embarazo. Importancia del apoyo médico y psicológico. |

AER: abortos espontáneos de repetición. SOPQ: síndrome de ovario poliquístico. AAF: anticuerpos antifosfolípido. ANA: anticuerpos antinucleares. ATA: anticuerpos antitiroideos. ADN: ácido desoxirribonucleico. TRAH: técnicas de reproducción asistida humana.

Embarazo y aborto: fisiopatología

Conocer la fisiología normal del embarazo es primordial para iniciar líneas de investigación sobre los AER, que parecen dirigirse hacia el estudio de la función trofoblástica y su implicación inmunológica. Aun así, por ahora distamos de haber comprendido por completo los mecanismos que controlan la fisiología de estos elementos de la gestación normal, por lo que los acercamientos diagnóstico-

terapéuticos específicos son todavía cuasi experimentales y su uso depende en gran medida de la individualización llevada a cabo por cada experto clínico.

El trofoblasto es la parte anatómica más periférica del producto de la concepción y, en consecuencia, la que ejerce de barrera física y funcional entre los tejidos maternos y fetales. Del trofoblasto depende el íntimo diálogo inmunológico materno-fetal, a través de la expresión de variados receptores de membrana y de la liberación de hormonas y factores paracrinos moduladores de, entre otras funciones, la diferenciación de las células del propio trofoblasto en vellosas y extravelosas, cuyas implicaciones explicaremos más adelante (21).

Para la formación del trofoblasto, que inicialmente toma el nombre de citotrofoblasto, es necesaria la adquisición de características tisulares idóneas para la recepción e implantación del blastocisto por parte del útero; el proceso de transformación del endometrio y parte del miometrio se denomina decidualización y, a diferencia de lo que sucede en otras especies, en el ser humano es independiente de la presencia del blastocisto, iniciándose en la fase secretora tardía de cada ciclo menstrual, donde los niveles de progesterona son elevados. La implantación del blastocisto en la decidua, por tanto, sólo puede tener lugar en un periodo de tiempo restringido, conocido como “ventana de receptividad”, que es inicialmente dependiente de la presencia de estrógenos y progesterona (21).

La decidualización continúa durante la gestación hasta formar la placenta y parece regular la invasión trofoblástica de las arterias espirales uterinas mediante la alteración de la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP), citoquinas, integrinas de superficie y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), en respuesta a las que el trofoblasto secreta señales paracrinas que modulan la expresión génica de las células deciduales, estableciéndose así un perfecto diálogo funcional entre tejidos semialogénicos (21). Fuera del estado proinflamatorio estrechamente regulado que, como vemos, supone la gestación, diferentes situaciones que desequilibren la balanza hacia una mayor inflamación (por ejemplo, la endometritis crónica) pueden ser causa de infertilidad o aborto. En busca de biomarcadores de inflamación subaguda y crónica del útero se han propuesto las MMP, una familia de enzimas encargadas de la degradación y el remodelado de la matriz extracelular. De todos los tipos de MMP, la MMP-2 y la MMP-9 son las más representativas en el estroma del endometrio en humanos y ambas juegan un papel fundamental en la implantación del blastocisto; sin embargo, su hiperactividad se asocia a disminución de la receptividad endometrial, condicionando un ambiente uterino hostil y, consecuentemente, fracaso implantacional incluso *in vitro*. En estudios recientes (22) se ha comprobado la eficacia de un curso corto (dos semanas) de tratamiento con prednisona a 10 mg/día y ofloxacino a 300 mg/día para negativizar los test de hiperactividad de las MMP (89,3% de eficacia), tras lo cual la tasa de embarazo fue más alta (42,0%) y la tasa de aborto espontáneo fue más baja (28,6%) en comparación con el resto de los grupos del ensayo. A pesar de que el porcentaje de test positivo para hiperactividad de MMP fue tan sólo del 16,0%, es posible que exista un

tratamiento efectivo para estos pocos casos, en los que la receptividad deficiente del endometrio sea consecuencia de dicha alteración enzimática.

Es evidente que la participación de muchos otros factores condicionan la receptividad uterina; por ejemplo, la presencia de factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y prostaglandinas (PG) en el líquido seminal contribuye a procesos esenciales en la implantación, como la producción de citoquinas y la permeabilidad vascular en la decidua (21). Todos los procesos de señalización intercelular implicados en la implantación y progresión del embarazo son susceptibles de alterarse y de recibir un tratamiento específico, siempre y cuando se identifiquen primero, por lo que se requiere mayor investigación en este campo.

Una vez establecido el embarazo, la ausencia de rechazo por parte del sistema inmune materno hacia un cuerpo extraño semi-alogénico como es el embrión parece estar relacionada con la diferenciación y la función de las células trofoblásticas del citotrofoblasto, que dan lugar a dos tipos de células trofoblásticas especializadas: las células del sincitiotrofoblasto, originadas a partir de la implantación del blastocisto y constituyentes de la cara fetal de la placenta, y las células del trofoblasto extraveloso, originadas a partir del día 14 tras la implantación y constituyentes de la cara materna de la placenta. El trofoblasto extraveloso invade el lumen de las arterias espirales endometriales a partir de la 8ª semana de edad gestacional (SEG) y comienza a invadir el de las miometriales hacia la 14ª SEG, provocando su transformación en vasos de baja resistencia que terminan dilatándose hasta formar lagunas vasculares. La remodelación de las arterias uterinas permite el aumento drástico del flujo a su través para adecuarse a los altos requerimientos durante el crecimiento fetal (23). La tolerancia inmunológica a este proceso juega un papel crucial en el mantenimiento del embarazo y parece fundamentarse en cambios fisiológicos consecuentes a la decidualización (21), como comentaremos en el siguiente apartado.

Inmunología del embarazo

El embarazo normal se acompaña de la depresión transitoria de la inmunidad celular materna, lo que podría constituir un mecanismo de protección frente a la respuesta inmunológica contra los antígenos del sincitiotrofoblasto (17). No obstante, no se trata tanto de la disminución de la actividad del sistema inmune materno, sino de una actividad modulada. En primer lugar, tras cada ovulación existe un gran aumento en el número de células *natural killer* (NK) y, una vez establecido el embarazo, pasan a constituir el tipo celular más abundante de la interfaz materno-fetal (NK uterinas o uNK), aunque también están presentes en la circulación materna (NK periféricas o pNK). Como ocurría con la decidualización, el reclutamiento de las uNK desde la circulación sistémica es hormono-dependiente, destacando el papel de la progesterona, pero independiente de la presencia de embrión, con lo que puede interpretarse como un mecanismo de anticipación del útero para el embarazo (21).

Merece la pena ahondar en estos procesos inmunológicos para comprender la importancia de las células NK en la progresión del embarazo. Para ilustrar estos conceptos hemos añadido la **Figura 1**, la **Figura 2** y la **Figura 3** con datos extraídos de la publicación de Beatrice Mosimann et al (24). Característicamente, todos los subtipos de células NK suelen expresar las proteínas de superficie CD16 y CD56 de forma basal, y como marcador específico precoz de activación, CD69; en consecuencia, una expresión elevada de CD69 se asocia a un aumento de la citotoxicidad y la citólisis. Asimismo, la expresión de CD16 y CD56 en la célula NK puede ser intensa (CD16+CD56^{bright}) o leve (CD16+CD56^{dim}) y se ha establecido una relación fenotípica de predominancia de CD16+CD56^{bright} en las uNK y de CD16+CD56^{dim} en las pNK (24). Diferentes estudios clínicos han comunicado una disminución en el número total de células NK a expensas de CD16+CD56^{dim} a medida que progresa el embarazo, pero una mayor expresión de CD69 a expensas de CD16+CD56^{bright}. Las implicaciones de estos hallazgos son, por una parte, que los niveles de pNK del primer trimestre del embarazo son menores comparados con los de las no gestantes y, por la otra, que la activación celular durante el embarazo ocurre principalmente en las pNK con fenotipo CD16+CD56^{bright}, aquél predominante en las uNK (perfil no citotóxico) (24) (ver **Figura 1**).

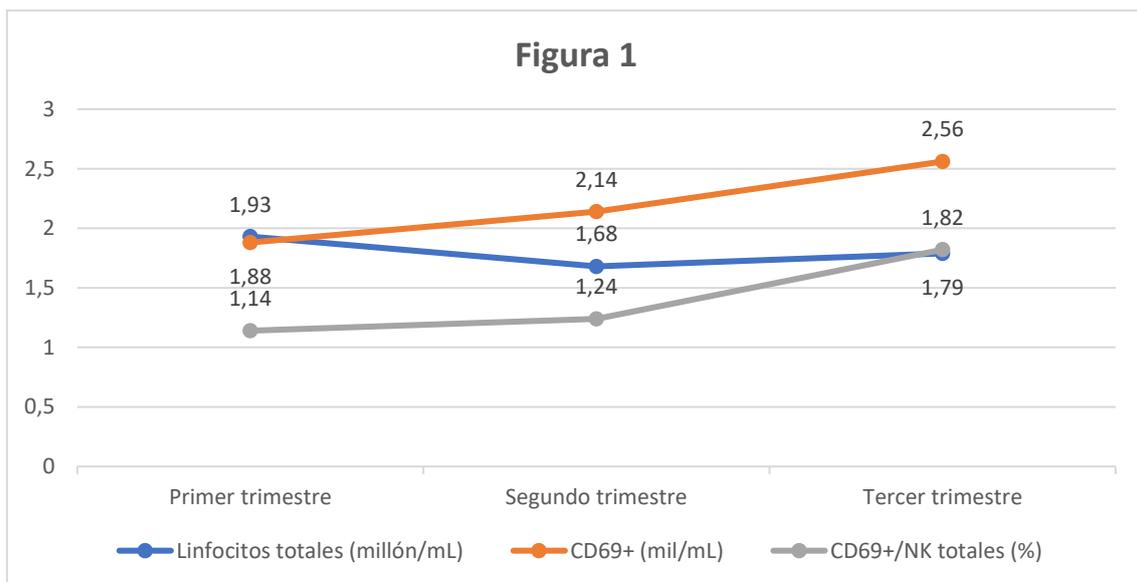


Figura 1. El descenso en el contaje total de linfocitos es significativo del primer al segundo trimestre, pero no del segundo al tercero. A pesar de que los cambios en el contaje total de CD69+ no fueron significativos, sí lo fue el ascenso en la proporción de CD69+ respecto a NK totales. Esto implica, por una parte, que la no significación del aumento de CD69+ podría deberse al descenso en el número total de NK (ver **Figura 2**); y, por otra parte, que la proporción de activación de NK es mayor durante la gestación.

Otra característica fenotípica de las uNK es que expresan receptores específicos de la familia *killer-cell immunoglobulin-like receptor* (KIR) (25), que permiten su migración hacia el trofoblasto extraveloso y la invasión de sus lagunas vasculares, donde las células endoteliales remodeladas expresan diferentes subtipos de MHC de clase I que

actúan de ligando de KIR (21). De hecho, HLA-C es la molécula MHC de clase I más expresada en el trofoblasto extraveloso (aunque también HLA-G y, menos específica, HLA-E), donde tanto el alelo materno como el paterno quedan expuestos al sistema inmune materno (26,27). La exposición de un alelo HLA-C paterno discordante al materno podría influir en la patogenia de los AER idiopáticos (26), dado que la interacción entre HLA-C y KIR modifica el repertorio de citoquinas de las uNK y regula la expresión de otras moléculas de adhesión y la funcionalidad de la MMP (21). En el estudio de casos y controles llevado a cabo recientemente por Meuleman et al (26) se pone de manifiesto que la tasa de discordancia de HLA-C es significativamente superior en parejas con AER ($p = 0,016$), y esta relación es mucho más potente en el caso concreto de discordancia de HLA-C*07 ($p = 0,008$). En concreto, HLA-C*07 y C*17 son los alelos más inmunogénicos de HLA-C, al contar con el mayor número de epítomos (26). En consecuencia, la inmunización materna frente a estos alelos también podría estar implicada en los mecanismos fisiopatológicos de los AER. Así lo sospecharon estos investigadores, que también observaron un aumento significativo en la tasa de formación de anticuerpos anti-HLA-C fetales en las mujeres con AER ($p = 0,022$).

Un segundo mecanismo inmunológico que probablemente subyazca a la etiopatogenia de los AER es la inadecuada expresión de HLA-G, que actúa como inmunomodulador mediante la interacción con los receptores KIR de las uNK. En las mujeres gestantes, la concentración plasmática de HLA-G aumenta drásticamente en el primer trimestre, disminuye en el tercero y presenta un nuevo pico en el parto; en numerosos estudios se ha visto que alteraciones en estos niveles se asocian a complicaciones materno-fetales, entre ellas, el aborto, donde los niveles de HLA-G son prácticamente indetectables (27). Aprovechamos para mencionar aquí que la administración de corticoides parece aumentar la expresión de HLA-G de forma dosis-dependiente (27), apoyando una vez más la utilidad de estos fármacos en el tratamiento de los AER.

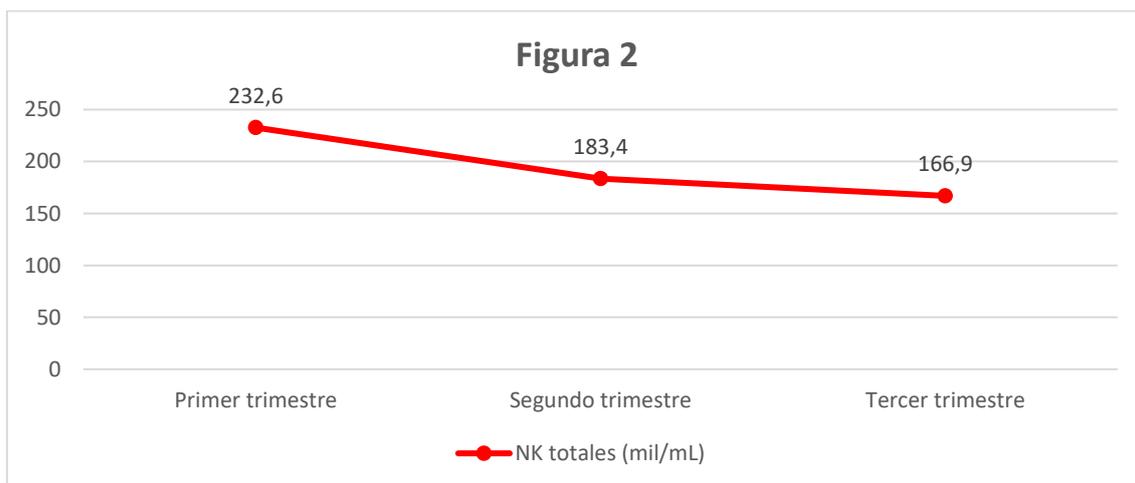


Figura 2. El descenso en el conteo total de células NK es significativo del primer al tercer trimestre, pero con este dato aislado no podemos discernir si se debe simplemente al contexto de disminución en el conteo de linfocitos totales (ver **Figura 1**) o es un descenso específico (ver **Figura 3**).

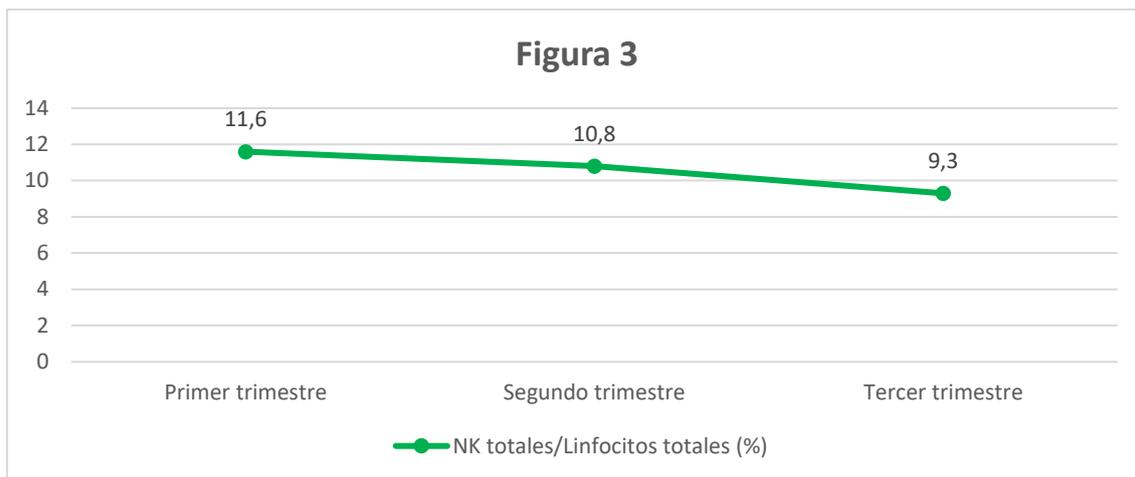


Figura 3. El descenso en la proporción de NK totales respecto a linfocitos totales es significativo del primer al tercer trimestre, es decir, el descenso en el número total de linfocitos no es proporcional dentro de sus diferentes subpoblaciones, puesto que la reducción de NK es mayor, motivo por el cual podría aumentar la activación de las NK “supervivientes” durante el embarazo, como se muestra en la **Figura 1**.

El control inmunológico del embarazo, entendiendo éste como un estado fisiológico de inflamación sistémica, está caracterizado por la reducción significativa del contaje total de linfocitos a partir del primer trimestre (24) (ver **Figura 1**). Ya hemos comentado que esta reducción implica al número de células NK (ver **Figura 2** y **Figura 3**); por otro lado, también implica la disminución en la ratio de linfocitos Th1/Th2, efecto de la progesterona y de diferentes citoquinas que favorecen la diferenciación linfocítica hacia fenotipos Th2 en detrimento de los Th1 (28).

Diferentes estudios han comunicado que la diferenciación Th2 también es promovida por la presencia de leucocitos alogénicos en la circulación materna, pudiendo tratarse de una línea de investigación terapéutica (29). Los beneficios del fenotipo Th2 residen en la secreción de citoquinas como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, que inhiben la proliferación de NK citotóxicas y la activación de linfocitos T citotóxicos (21) y protegen las estructuras fetales mediante la regulación de los estados procoagulantes, dado que la activación de la coagulación juega un papel fundamental en las complicaciones gestacionales inducidas por compromiso vascular placentario (29). La prevalencia de señalización periférica por Th1, con incremento de IL-2, interferón γ (INF- γ), factor de necrosis tumoral β (TNF- β) e IL-3, podría resultar en la migración de células NK citotóxicas al útero y contribuir así a mecanismos implicados no sólo en el aborto espontáneo (17), sino en diversas complicaciones de la gestación entre las que destacan el CIR, la preeclampsia y el PP, donde se han comprobado una disminución en el número de linfocitos CD4+ y una mayor actividad linfocitaria citotóxica en el tercer trimestre del embarazo (28).

En tercer lugar, se está estudiando la implicación de los propios receptores KIR en la etiopatogenia de los AER, dado que de manera genérica pueden presentar dos haplotipos: haplotipo A y haplotipo B, siendo las respuestas celulares mayoritariamente

inhibitorias en los individuos homocigotos para el haplotipo AA, lo que inicialmente se relacionó con una invasión inadecuada del trofoblasto extraveloso (y posiblemente con AER y preeclampsia) (30); no obstante, estudios posteriores han hallado una menor frecuencia del genotipo AA en pacientes que sufren AER ($p = 0,014$) (31). Asimismo, las moléculas HLA-C pueden presentar dos epítomos de unión a KIR: alotipos del grupo C1 y alotipos del grupo C2. Dependiendo del haplotipo de KIR, cada alotipo de HLA-C inducirá señales inhibitorias o activadoras en la célula NK; por ejemplo, el HLA-C*07 pertenece al grupo HLA-C1 y, como tal, es un ligando que inhibe KIR2DL2/3 y activa KIR2DS2, mientras que el HLA-C*17 pertenece al grupo HLA-C2 y, como tal, es un ligando que inhibe KIR2DL1 y activa KIR2DS1 (32,33). Lo que postulan los estudios más recientes es que existe un desequilibrio hacia una mayor activación de las células NK en las mujeres con AER, bien por una mayor densidad de genes KIR activadores (31,32), bien por la expresión (sobre todo homocigota) de alotipos de HLA-C activadores de NK (gran expresión de HLA-C1 para KIR2DS2, poca expresión de HLA-C2 para KIR2DL1) (33). Esto se correlacionaría con los estudios de discordancia alélica de HLA-C mencionados anteriormente (26).

Si bien la célula protagonista en la inmunología del embarazo clásicamente ha sido la célula NK, investigaciones actuales están centrando su atención en las células T reguladoras (Tregs), una subpoblación de linfocitos helper CD4+CD25+ encargada de frenar la respuesta inmune e inducir tolerancia (34); concretamente, las Tregs maduras en el timo o “naturales” (tTreg o nTreg) parecen suprimir la autoinmunidad, mientras las Tregs periféricas o “adaptativas” (pTreg o iTreg) restringen la respuesta inmune a antígenos extraños específicos, en principio inocuos (dieta, flora comensal, alérgenos), entre los que se encuentran los antígenos paternos presentes en las células fetales o incluso los antígenos del donante de un trasplante (35). Las iTregs generadas durante el embarazo que reconocen específicamente los antígenos paternos son las encargadas de suprimir las células T efectoras, como Th1, maternas; si la expansión de iTregs no sucede de forma adecuada, hallazgo encontrado en mujeres con AER, aparecen infiltrados inflamatorios en la placenta que pueden desembocar en una reacción de rechazo semiallogénico y aborto (34).

La diferenciación de los linfocitos T hacia Tregs está mediada por la expresión del factor de transcripción Foxp3, que a su vez es inducida por numerosas citocinas como TGF- β , IL-2 e IL-4, también necesarias para su expansión y supervivencia, lo que genera y alarga la “memoria de tolerancia” materna (36). El gen *foxp3* cuenta con varias secuencias no codificantes, denominadas CNS, que asimismo actúan como factores de transcripción; CNS1 parece especialmente relevante en la inmunotolerancia al embarazo (34), puesto que es indispensable para la inducción de la expresión de Foxp3 en las células CD4+CD25+ periféricas, es decir, para la diferenciación hacia iTreg, pero no hacia nTreg (34,37). Además, dicha expresión está mediada por TGF- β (37).

El mejor conocimiento de las vías de señalización que promueven la tolerancia inmunológica ha llevado a proponer terapias dirigidas a incrementar la actividad de las Tregs del receptor (en este caso, la embarazada), potenciando los aspectos supresores

del propio sistema inmune, con lo que podría tratarse de estrategias útiles en los casos de AER idiopáticos (38).

Con todo, los AER aún comprenden un campo desconocido que requiere un manejo amplio que no está estandarizado. Las guías de evaluación de los AER están poco implementadas en la práctica clínica, lo que dificulta la recogida de datos en la propia anamnesis y su posterior comparación. El abordaje inicial podría dirigirse según el momento gestacional en el que ocurren los abortos, dado que los AER durante las 6 primeras SEG son susceptibles de anomalías cromosómicas fetales, mientras que los AER del final del primer trimestre lo son de alteraciones en la invasión del trofoblasto por defectos en la angiogénesis del lecho placentario (23). Las opciones terapéuticas de los AER de etiología desconocida deberían encaminarse hacia su base fisiopatológica para evitar dar palos de ciego experimentales que en ocasiones funcionan y en otras fracasan; no obstante, en este trabajo intentaremos dilucidar qué se ha empleado con eficacia hasta el momento y podría constituir un enfoque terapéutico apropiado en la práctica clínica futura (ver Enfoque terapéutico de los abortos espontáneos de repetición).

Síndrome antifosfolípido y aborto

El SAF es el conjunto de signos y síntomas derivados de una alteración sistémica autoinmune compleja que predispone, a grandes rasgos, a un estado protrombótico. Los criterios de clasificación actuales se dividen en clínicos y analíticos y, aunque no los desarrollaremos en profundidad, creemos importante destacar que la complicación fetal más frecuente del SAF son los abortos espontáneos precoces de repetición, morbilidad que se contempla como criterio clínico obstétrico del SAF a pesar de estar relacionada con el mismo en un 7-25% de los casos (39). Por otro lado, la presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL), anticuerpos anti- β 2 glicoproteína-I ($a\beta$ 2GPI) y/o anticoagulante lúpico (AL) ha de ser corroborada en dos determinaciones separadas en el tiempo por al menos 12 semanas para que sea considerada criterio analítico de SAF (39,40). Con todo, existen otros AAF excluidos de los criterios de clasificación cuya prevalencia en pacientes con SAF ha demostrado ser significativamente superior frente a controles en una revisión sistemática de la literatura reciente, principalmente IgA $a\beta$ 2GPI y resistencia a anexina A5 (41); de ahí que nos encontremos ante un síndrome autoinmune tan complejo.

Consideramos relevante entender los mecanismos fisiopatológicos de la morbilidad obstétrica en el SAF debido a su relación con los AER, objeto del presente trabajo. Los estudios iniciales al respecto se centraban en analizar histológicamente las placentas de mujeres con SAF obstétrico, observando alteraciones en la maduración de las arterias espirales con aumento del grosor de la íntima, necrosis fibrinoide, ateromatosis y trombosis intraluminal, que finalmente condicionaban infartos placentarios masivos (42,43). En casos agudos, es decir, con instauración rápida e intensa de estas alteraciones morfológicas, cabría pensar que la probabilidad de fallo en la implantación

embrionaria sería mayor, provocando un aborto precoz; por el contrario, un curso insidioso o una afectación de menor intensidad condicionarían insuficiencia placentaria y morbilidad del tercer trimestre del embarazo, como CIR, preeclampsia, PP e incluso muerte fetal. Ambas situaciones forman parte de los criterios de clasificación del SAF obstétrico, de la misma forma en la que los antecedentes personales de trombosis arterial o venosa lo hacen de los del SAF vascular (40). No obstante, estudios diversos más actuales abogan por un mecanismo autoinmune mediado por los AAF como causa original del aborto, más que por mecanismos relacionados con el estado procoagulante característico del SAF, dado que globalmente la mayoría de las placentas de mujeres con SAF no muestran signos histopatológicos sugestivos de trombosis (44). En consecuencia, los estudios se han redirigido hacia la posible implicación de los AAF en la presencia de fenómenos inflamatorios locales y/o en una placentación aberrante, como a continuación explicaremos brevemente.

En cuanto a los fenómenos inflamatorios, se especula que los AAF, aparte de favorecer la activación endotelial y la agregación plaquetaria mediante unión directa a la proteína de superficie β 2-glicoproteína I, puedan propiciar la activación del complemento y la formación de coágulos intravasculares; sin embargo, no todo paciente con AAF desarrolla episodios trombóticos, por lo que se ha postulado la “hipótesis del segundo *hit*” como mecanismo fisiopatológico subyacente a esta incongruencia clínica. La presencia de AAF constituiría el primer *hit*, que predispone hacia la trombofilia, mientras que un segundo *hit* (por ejemplo, un proceso infeccioso o incluso el embarazo) desencadenaría la formación del coágulo mediante la activación del complemento (45). La propia activación del complemento podría justificar la inflamación local a nivel placentario, donde se expresa gran cantidad de β 2-glicoproteína I, pero los análisis histopatológicos no muestran inflamación generalizada de la placenta en pacientes con SAF y, a pesar de que la activación del complemento sí es mayor, la detección de depósitos del mismo no se ha correlacionado con un desenlace desfavorable del embarazo ni con una peor respuesta al tratamiento (46). Es por esto por lo que actualmente los procesos de placentación aberrante mediados por AAF son considerados los más probablemente implicados en la morbilidad obstétrica del SAF.

Varios estudios *in vitro* han demostrado los efectos adversos derivados de la exposición de células trofoblásticas a los AAF del suero materno; en concreto, los AAF no sólo se unen directamente al dominio aniónico de los fosfolípidos de las membranas celulares, sino también a proteínas específicas expresadas en las mismas. Éste sería el caso de los anticuerpos específicos $\alpha\beta$ 2GPI, que se unen a la β 2-glicoproteína I principalmente durante la fase de crecimiento sincitiotrofoblástico (47), reduciendo su capacidad invasora de la matriz extracelular y su secreción de hCG (47,48). En segundo lugar, AAF dirigidos contra ciertas proteínas de unión intercelular (cadherinas) y de unión a la matriz extracelular (integrinas) también interfieren con la diferenciación e invasión vascular de las células trofoblásticas, habiéndose observado *in vitro* que anticuerpos contra la subunidad α 1 de las integrinas y la VE-cadherina inhiben la invasión del citotrofoblasto, mientras que anticuerpos contra la subunidad α 5 de las integrinas y la

E-cadherina la aceleran (49). De hecho, se ha llegado a cuantificar el efecto de los AAF a nivel de la señalización intracelular, habiendo concluido que los AAF disminuyen la activación del factor nuclear kappa B (NFκB) en las células endoteliales del endometrio; como el NFκB es un promotor de la expresión de diferentes MMP, que a su vez son necesarias para la correcta degradación de la matriz extracelular, y de la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), indispensable para la angiogénesis durante la placentación, las consecuencias de una menor actividad del propio NFκB conllevan efectos deletéreos en la adecuada formación tanto de la cara materna (trofoblasto extraveloso) como de la cara fetal (sincitiotrofoblasto) de la placenta (50).

Como último apunte, se ha demostrado depleción de linfocitos Tregs en pacientes con SAF (51), lo que podría tener implicaciones fisiopatológicas que se salen de lo que compete a este apartado.

Una vez analizados los aspectos fisiopatológicos que por ahora se conocen, podemos entender que el tratamiento del SAF con criterios clínicos se base en ácido acetilsalicílico (AAS), que inhibe la agregación plaquetaria, y heparina de bajo peso molecular (HBPM), no tanto por su efecto anticoagulante sino porque, por un lado, previene la unión de los anticuerpos aβ2GPI al dominio negativo de los fosfolípidos y su posterior depósito en los tejidos, permitiendo entre otras cosas la diferenciación de las células del endotelio endometrial; y por el otro, parece inhibir la activación del complemento, resultando en un bloqueo del denominado segundo *hit* y reduciendo el estado procoagulante inmunomediado (39,46). Lamentablemente, se estima que un 20-30% de las mujeres con SAF obstétrico no responde al tratamiento convencional establecido, lo que se conoce como SAF refractario, que constituye el grupo de pacientes subsidiario de tratamiento adicional con fármacos como los corticoides (39,52), las estatinas (46,53), la hidroxicloroquina (54,55,52) o las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) (56,52), entre otros. Con todo, la mayoría de estudios reclaman la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados para aumentar la potencia estadística de los resultados.

Enfoque terapéutico de los abortos espontáneos de repetición

El manejo de las parejas que sufren AER es complejo, por lo que en la mayoría de los casos se beneficia de un abordaje multidisciplinar y depende, en gran medida, de la presencia o ausencia de una etiología identificable y, en ocasiones, tratable. Por tanto, el inicio de una pauta terapéutica concreta debe estar guiado por un estudio completo de la condición basal de la pareja en busca de factores que favorezcan el aborto. Por ejemplo, a los progenitores con anomalías cromosómicas podría sugerírseles la fecundación *in vitro* tras diagnóstico genético preimplantacional (DGP), y a las mujeres con alteraciones anatómicas como el útero septado, la metroplastia para corregir el defecto; no obstante, ninguna de estas dos propuestas se recomienda de rutina debido a la escasa evidencia disponible (nivel de evidencia II) (8).

De hecho, lo recomendable sería estabilizar la situación clínica de las madres con posibles alteraciones concomitantes, principalmente endocrinológicas (agonistas dopaminérgicos en la hiperprolactinemia (9), levotiroxina en el hipotiroidismo subclínico, suplementos de ácido fólico y vitamina B12 en la hiperhomocisteinemia y/o mutaciones en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa -*MTHFR*- (8)), y aportar apoyo psicológico a la pareja, a pesar de su bajo nivel de evidencia (nivel de evidencia III), ya que el estrés supone un factor de riesgo de aborto en sí mismo (2,8). La metformina no se recomienda como tratamiento de los AER en los casos de resistencia a la insulina (nivel de evidencia III) (8).

Tabla 2. Opciones terapéuticas de los AER basadas en la evidencia actual (5,8).

| Tratamiento materno | Conclusiones (vs. placebo) | Nivel de evidencia |
|---|--|--------------------|
| IGIV | No significativas para aumentar la tasa de nacimientos.* | I |
| HBPM | Con SAF asociado: aumenta significativamente la tasa de nacimientos. | I |
| | Sin SAF asociado: no hay evidencia. | II |
| AAS a dosis bajas | No significativa para aumentar la tasa de nacimientos. | II |
| Progesterona | Posiblemente favorable para reducir la tasa de aborto. | II |
| Corticoides | Posiblemente favorable para reducir la tasa de aborto. | II |
| hCG | Posiblemente favorable para reducir la tasa de aborto. | II |
| Inmunización leucocitaria (de pareja o de donante) | No significativa para aumentar la tasa de nacimientos. | II |
| Infusión de membranas trofoblásticas | No significativa para aumentar la tasa de nacimientos. | III |

*Actualmente existen evidencias de su eficacia en abortos secundarios (8,59).

Ninguna se recomienda de rutina debido a la escasez de evidencia científica, a excepción de la HBPM en pacientes con SAF que cumplan criterios (el AAS sin HBPM asociada parece no ser más efectivo que el placebo en estos casos) (5). *IGIV*: inmunoglobulinas intravenosas. *HBPM*: heparina de bajo peso molecular. *SAF*: síndrome antifosfolípido. *AAS*: ácido acetilsalicílico. *hCG*: gonadotropina coriónica humana.

El SAF con manifestaciones obstétricas es una entidad con pautas y criterios terapéuticos bien definidos y constituye la única indicación clara de HBPM a dosis profilácticas (o a dosis terapéuticas si hay antecedentes de trombosis) asociada a AAS a dosis bajas para prevenir el aborto, con un nivel de evidencia I (8,39,57).

En cuanto a las diferentes alternativas en inmunoterapia, como la inmunización leucocitaria alogénica y la infusión de IGIV, en 2014 Cochrane publicó una revisión en la que concluía que ninguna de estas técnicas aportaba beneficio frente a placebo (58),

aunque el hecho de no haber diferenciado entre las series de abortos primarios y secundarios obliga a interpretar los resultados con cautela, ya que existe evidencia en otros metaanálisis de que las IGIV incrementan las tasas de nacimiento en los AER secundarios (8,59).

Como se observa en la **Tabla 2**, la ausencia de una pauta terapéutica establecida y consensuada radica en la falta de ensayos clínicos bien diseñados que prueben o desestimen la eficacia de cada una de las intervenciones propuestas. Debido a esta falta de evidencia científica, hemos creído conveniente el reclutamiento de la información de la que actualmente disponemos, aunque sea escasa, con la esperanza de dilucidar qué líneas de investigación son las adecuadas. Nuestra apuesta ha sido, como en los siguientes apartados desarrollamos, el tratamiento con corticoides.

OBJETIVOS

La incidencia global de los AER es del 0,4-1%, ascendiendo el riesgo de aborto hasta el 31-33% tras un tercer aborto espontáneo. En el 50% de los casos de AER, además, no se encuentra causa que justifique la pérdida gestacional, lo que acarrea gran frustración e impotencia a las parejas afectadas. Con la intención de abordar estos problemas clínicos, en este trabajo se pretende analizar el efecto de los corticoides en los AER, persiguiendo tres objetivos:

1. Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre el empleo de corticoides en el tratamiento de pacientes con tres tipos de morbilidad obstétrica: mujeres con AER idiopáticos, mujeres con SAF obstétrico refractario y mujeres con fallo de FIV.
2. Comparar mediante un estudio de cohortes históricas las tasas de éxito gestacional en ausencia de tratamiento esteroideo y tras una pauta de dosis bajas de corticoides durante las primeras 12 semanas de embarazo.
3. Estudiar los posibles efectos adversos derivados de la pauta terapéutica propuesta.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática de la literatura: uso de corticoides en los abortos espontáneos de repetición

El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura es arrojar luz a los resultados del uso de corticoides como terapia de los AER mediante la recopilación de toda la información que hay al respecto hasta la fecha, que a pesar de ser escasa consideramos de un gran potencial.

En cuanto a los métodos del análisis, hemos combinado los términos “abortion, spontaneous” y “abortion, habitual” con “glucocorticoids”, “adrenal cortex hormones” y “prednisolone”, sin excluir los términos de “antiphospholipid syndrome” ni “*in vitro* fertilization”, en la base de datos PubMed a través del buscador MeSH, habiendo obtenido un total de 152 citas que filtramos en función de su título y su resumen. De éstas pasaron a la fase de elegibilidad los artículos que cumplieron con los criterios de idioma en inglés y estudios sólo en humanos (ver **Figura 4**).

Tras haber descartado los artículos que finalmente resultaron irrelevantes y duplicados, la revisión se ha llevado a cabo sobre 54 artículos que a continuación iremos desgranando en tres bloques: el primero, sobre los estudios realizados en pacientes con AER idiopáticos; el segundo, en pacientes con AER asociados a SAF; y el tercero, en pacientes con fallos de técnicas de fecundación *in vitro* (FIV), tanto con transferencia embrionaria simple (FIV-TE) como con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV-ICSI).

En el Anexo I se encuentran las tablas resumen de los artículos incluidos en la revisión sistemática del uso de corticoides en los abortos espontáneos de repetición: la **Tabla 12** corresponde al Bloque A (Abortos espontáneos de repetición idiopáticos); la **Tabla 13**, al Bloque B (Abortos espontáneos de repetición asociados a síndrome antifosfolípido); y la **Tabla 14**, al Bloque C (Fallos de técnicas de fecundación *in vitro*).

Pacientes

Para este estudio de cohortes históricas fueron seleccionadas 84 mujeres seguidas en el Servicio de Reumatología y/o en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander (Cantabria, España) desde diciembre de 2004 hasta marzo de 2018 por haber sufrido dos o más abortos espontáneos. La recogida de datos se llevó a cabo mediante la revisión de las historias clínicas de las pacientes mencionadas (ver Anexo II. Hoja de recogida de datos) y fue posteriormente revisada con detalle por el responsable principal del estudio. De cara a la inclusión en el estudio de la cohorte, se consideró tiempo 0 (T₀) el momento en que cada paciente

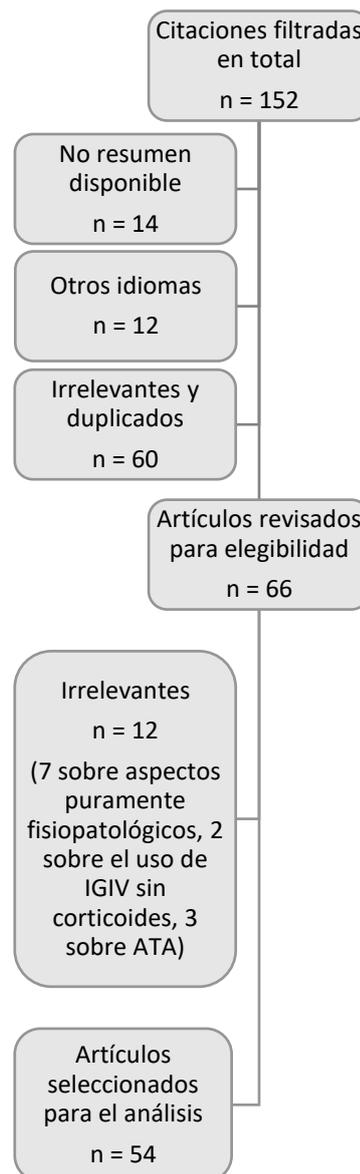


Figura 4. Diagrama de flujo de la selección de artículos para la revisión sistemática. IGIV: inmunoglobulinas intravenosas. ATA: anticuerpos antitiroideos.

empezó a ser seguida en los servicios hospitalarios mencionados, y el tiempo de seguimiento se calculó para cada paciente como el tiempo transcurrido entre T₀ y la fecha en la que se realizaron la revisión de la historia clínica y la recogida de datos.

Tabla 3. Características generales de los grupos de pacientes según su morbilidad obstétrica.

| Parámetro de comparación | Cohorte global (n = 84) | AER idiopáticos (n = 55) | AER + SAF (n = 11) | TRAH (n = 23) |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|
| Edad media materna ± DE | 39,94 ± 5,45 | 39,84 ± 6,08 | 39,55 ± 4,80 | 40,13 ± 4,08 |
| Media de embarazos ± DE* | 3,69 ± 1,79 | 4,13 ± 1,95 | 2,45 ± 1,13 | 2,96 ± 0,88 |
| Media de abortos ± DE* | 3,18 ± 1,47 | 3,11 ± 1,72 | 2,27 ± 1,10 | 2,83 ± 0,94 |
| FRCV | 31 (36,9%) | 20 (36,4%) | 6 (54,5%) | 7 (30,4%) |
| • HTA | 4 (4,8%) | 3 (5,5%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) |
| • DM2 | 1 (1,2%) | 1 (1,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| • Tabaquismo activo | 16 (19,0%) | 12 (21,8%) | 2 (18,2%) | 3 (13%) |
| • Obesidad | 9 (10,7%) | 7 (12,7%) | 2 (18,2%) | 0 (0%) |
| Enfermedades asociadas | 25 (29,8%) | 8 (14,5%) | 11 (100%) | 11 (47,8%) |
| • Hipotiroidismo | 11 (13,1%) | 6 (10,9%) | 3 (27,3%) | 4 (17,4%) |
| • Ac antitiroideos | 8 (9,5%) | 5 (9,1%) | 3 (27,3%) | 2 (8,7%) |
| • Trombofilia | 6 (7,1%) | 0 (0%) | 2 (18,2%) | 6 (26,1%) |
| • SAF | 11 (13,1%) | 0 (0%) | 11 (100%) | 5 (21,7%) |

*La media de embarazos y abortos es la previa al inicio del seguimiento hospitalario y se ha utilizado la desviación estándar como medida de dispersión.

AER: abortos espontáneos de repetición. SAF: síndrome antifosfolípido. TRAH: técnicas de reproducción asistida humana. DE: desviaciones estándar. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. HTA: hipertensión arterial. DM2: diabetes mellitus tipo 2. Ac: anticuerpos.

La descripción de las características generales de la cohorte queda resumida en la **Tabla 3**, tanto de manera global como por grupos, en función del tipo de morbilidad obstétrica de las mujeres. De este modo, tanto para el análisis estadístico descriptivo como inferencial, las pacientes fueron clasificadas como sigue:

- **GRUPO I: AER idiopáticos.** Incluye mujeres con al menos dos AER sin evidencia de AAF ni realización de TRAH.
- **GRUPO II: AER + SAF.** Incluye mujeres con al menos dos AER y evidencia de AAF, con cumplimiento de los criterios serológicos de SAF (40).
- **GRUPO III: TRAH.** Incluye mujeres con al menos dos AER tras realización de TRAH, entre las que se incluyen inseminación artificial, FIV y ovodonación.

Sin embargo, la división en los diferentes grupos no es taxativa, puesto que 5 de las pacientes con SAF se han tenido en cuenta tanto en el grupo de SAF como en el de TRAH, por cumplir ambos criterios.

Al dividir a las pacientes en dos grupos según hubieran recibido o no tratamiento con corticoides en alguno de sus embarazos, obtuvimos un tamaño muestral de 34 mujeres en el grupo expuesto frente a 50 mujeres en el grupo no expuesto. Todas las características generales comparadas entre ambas poblaciones del estudio fueron equiparables estadísticamente (ver **Tabla 4**).

Tabla 4. Características generales de la población a estudio según su exposición a corticoides.

| Parámetro de comparación | Grupo no expuesto (n = 50) | Grupo expuesto (n = 34) | Valor de p |
|------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------|
| Edad media materna \pm DE | 40,38 \pm 6,27 | 39,29 \pm 3,96 | 0,334 |
| Media de embarazos \pm DE* | 3,86 \pm 2,11 | 3,44 \pm 1,16 | 0,295 |
| Media de abortos \pm DE* | 3,12 \pm 1,69 | 3,26 \pm 1,11 | 0,661 |
| FRCV | 18 (36,0%) | 13 (38,2%) | 1 |
| • HTA | 3 (6,0%) | 1 (2,9%) | 0,644 |
| • DM2 | 0 (0%) | 1 (2,9%) | 0,405 |
| • Tabaquismo activo | 10 (20,0%) | 6 (17,7%) | 1 |
| • Obesidad | 7 (14,0%) | 2 (5,9%) | 0,301 |
| Enfermedades asociadas | 15 (30,0%) | 10 (29,4%) | 1 |
| • Hipotiroidismo | 7 (14,0%) | 4 (11,8%) | 1 |
| • Ac antitiroideos | 5 (10,0%) | 3 (8,8%) | 1 |
| • Trombofilia | 2 (4,0%) | 4 (11,8%) | 0,216 |
| • SAF | 5 (10,0%) | 6 (17,7%) | 0,340 |

*La media de embarazos y abortos es la previa al inicio del seguimiento hospitalario y se ha utilizado la desviación estándar como medida de dispersión.

P: nivel de significación estadística. DE: desviaciones estándar. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. HTA: hipertensión arterial. DM2: diabetes mellitus tipo 2. Ac: anticuerpos. SAF: síndrome antifosfolípido.

Dentro del estudio de las alteraciones anatómicas locales, 6 mujeres (7,1%) presentaban útero arcuato, de las que 4 pertenecían al grupo sometido a TRAH, que fueron las únicas a las que se las intervino quirúrgicamente para la corrección del defecto. Tres mujeres (3,6%) contaban con histerosalpingografía anormal (1 en el grupo de AER idiopáticos y 2 en el grupo de TRAH).

En segundo lugar, un total de 23 mujeres (27,4%) fueron sometidas a TRAH en alguna de sus gestaciones; concretamente, 4 pacientes (4,8%) se sometieron a inseminación artificial; 13 pacientes (15,5%), a FIV; 3 pacientes (3,6%), a ovodonación; 2 pacientes (2,4%), tanto a FIV como a ovodonación; y la última paciente (1,2%) se sometió a inseminación artificial y FIV. Además, 13 (65%) de las pacientes sometidas a estas técnicas recibieron tratamiento con corticoides (2 inseminaciones, 6 FIV, 3 ovodonaciones y 2 FIV + ovodonación).

En cuanto a las 11 pacientes diagnosticadas de SAF, todas ellas cumplían criterios serológicos del mismo, y sólo dos casos habían sufrido 2 pérdidas gestacionales precoces en lugar de 3 o más. En la **Tabla 5** quedan resumidas las características clínicas y de laboratorio de las 11 pacientes, prestando especial atención a las características serológicas, dado su impacto diagnóstico y pronóstico.

Tabla 5. Características clínicas y serológicas de las pacientes con SAF.

| | Número de casos (n = 11) | Tasa (%) |
|----------------------------------|--------------------------|----------|
| CLÍNICA | | |
| Trombosis | 1 | 9,1 |
| • Arterial | 0 | 0 |
| • Venosa | 1 | 9,1 |
| Morbilidad obstétrica | 11 | 100 |
| • Aborto precoz | 11 | 100 |
| • Muerte fetal | 2 | 18,2 |
| • PP* | 0 | 0 |
| SEROLOGÍA AAF** | | |
| Serología simple positiva | 7 | 63,6 |
| • AL | 1 | 9,1 |
| • aCL | 2 | 18,2 |
| • aβ2GPI | 4 | 36,4 |
| Serología doble positiva | 2 | 18,2 |
| • AL + aCL | 0 | 0 |
| • AL + aβ2GPI | 1 | 9,1 |
| • aCL + aβ2GPI | 2 | 18,2 |
| Serología triple positiva | 1 | 9,1 |

*Debido a eclampsia, preeclampsia severa o signos reconocibles de insuficiencia placentaria.

**En una de las pacientes el tipo de AAF es desconocido debido a que el diagnóstico de SAF se estableció en otra Comunidad Autónoma.

SAF: *síndrome antifosfolípido*. PP: *parto pretérmino*. AAF: *anticuerpos antifosfolípido*. AL: *anticoagulante lúpico*. aCL: *anticardiolipina*. aβ2GPI: *anti-β2-glicoproteína I*.

Pautas de tratamiento médico

El objetivo de este estudio es determinar el efecto de los corticoides en las mujeres que sufren AER precoces, dado que sus propiedades antiinflamatorias podrían favorecer la implantación del blastocisto; en consecuencia, las pacientes han sido divididas en dos grupos principales: expuestas a corticoides (n = 34) y no expuestas a corticoides (n = 50). La pauta de tratamiento recibida por el grupo expuesto a corticoides fue la que sigue:

- **Metilprednisolona:** 4 mg/12 horas, por vía oral, hasta la semana 12 de embarazo y posterior disminución progresiva (medio comprimido a la semana) hasta suspensión total.
- **AAS:** 100 mg/día, por vía oral, hasta la semana 36 de embarazo (o durante todo el embarazo, en las pacientes con mayor riesgo trombótico).
- **Progesterona:** 200-800 mg/día, por vía vaginal, las primeras 14 semanas de embarazo.
- **Calcio + vitamina D:** dos comprimidos masticables al día de 1500 mg de carbonato cálcico y 400 UI de colecalciferol, durante todo el embarazo.

No obstante, en 25 embarazos (47,2%) se añadió HBPM subcutánea a dosis profiláctica, y en un caso se asociaron además IGIV, como se muestra en la **Tabla 6**. El comienzo del tratamiento esteroideo fue preconcepcional en 28 embarazos (52,8%), mientras que se inició en el momento del test de embarazo positivo en 24 casos (45,3%).

En la **Tabla 6** se resumen, además, los tratamientos médicos recibidos por 38 mujeres no expuestas a corticoides, que constituyen el 76% del grupo control y acumulan un total de 60 embarazos. La dosis, la vía de administración y la duración de estas pautas fueron iguales a las empleadas en el grupo bajo tratamiento esteroideo (ver arriba), sólo que sin incluir la metilprednisolona, lo cual facilita la comparación de los datos.

Tabla 6. Tratamientos asociados en el grupo expuesto y en el no expuesto a corticoides.

| Tratamiento asociado | Grupo expuesto a corticoides | | Grupo no expuesto a corticoides | |
|---------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| | Número de embarazos (n = 53) | Tasa de uso (%) | Número de embarazos (n = 60) | Tasa de uso (%) |
| AAS* | 28 | 52,8 | 26 | 43,3 |
| AAS + HBPM* | 24 | 45,3 | 25 | 41,7 |
| AAS + HBPM + IGIV* | 1 | 1,9 | 9 | 15,0 |

*En todas las pautas se asociaron progesterona y calcio + vitamina D según lo indicado anteriormente.

HBPM: heparina de bajo peso molecular. IGIV: inmunoglobulinas intravenosas.

En segundo lugar se recogieron los datos acerca de la administración de IGIV, cuya pauta consistía en 0,5 g/Kg/mes, por vía parenteral, hasta el 6º mes de embarazo (inclusive). Las pacientes sometidas a TRAH a las que se les administraron IGIV recibieron adicionalmente una infusión preconcepcional.

En la **Tabla 7** se muestra el número de mujeres tratadas con corticoides o IGIV en los diferentes grupos de pacientes, por ser los tratamientos de mayor relevancia actual. En total, 8 mujeres (9,5%) recibieron tratamiento con IGIV, 3 de ellas en el grupo expuesto a corticoides, aunque sólo en un caso se siguió una pauta simultánea de corticoides más

IGIV, mientras que en los dos restantes las pautas corresponden a gestaciones diferentes.

Tabla 7. Tratamientos principales en los grupos de pacientes según su morbilidad obstétrica.

| Parámetro de comparación | Cohorte global (n = 84) | AER idiopáticos (n = 55) | AER + SAF (n = 11) | TRAH (n = 23) |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|
| Corticoides | 34 (40,5%) | 18 (32,7%) | 6 (54,5%) | 13 (56,5%) |
| IGIV | 8 (9,5%) | 2 (3,6%) | 4 (36,4%) | 5 (21,7%) |

AER: abortos espontáneos de repetición. SAF: síndrome antifosfolípido. TRAH: técnicas de reproducción asistida humana. IGIV: inmunoglobulinas intravenosas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico del estudio se ha llevado a cabo desde una base de datos en Microsoft® Excel versión 2016, donde se volcaron todos los datos recogidos de las historias clínicas de las pacientes incluidas. Posteriormente, dichos datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS® versión 21.0.

El análisis descriptivo se ha fundamentado en el cálculo de frecuencias y porcentajes o tasas, de la media como medida de la tendencia central y de la desviación estándar como medida de dispersión. En segunda instancia, el análisis inferencial univariante para comparar dos variables cualitativas se ha llevado a cabo con el test de Chi cuadrado (χ^2) (o con el estadístico exacto de Fisher en los casos en los que la frecuencia esperada de la variable resultado fuera inferior a 5), y para comparar una variable cualitativa con otra cuantitativa se ha aplicado la prueba *t* de Student para datos independientes (asumiendo varianzas iguales si la prueba de Levene para igualdad de varianzas era $> 0,05$).

Cada una de las mujeres (n = 84) ha servido de unidad de análisis para la descripción de las características generales de la cohorte y su comparación entre cada uno de los grupos; por el contrario, para la descripción y comparación de los tratamientos empleados, su utilidad y sus efectos adversos durante la gestación, la unidad de análisis ha sido cada embarazo (n = 405).

El nivel de significación estadística se ha establecido en $p < 0,05$, aunque también se ha tenido en cuenta la significación clínica de las variables analizadas independientemente de su significación estadística.

RESULTADOS

Objetivo primero. Revisión sistemática de la literatura: uso de corticoides en los abortos espontáneos de repetición

Bloque A. Abortos espontáneos de repetición idiopáticos

En 1999, Réznikoff-Etievant et al (60) publicaron resultados favorables acerca del uso de corticoides en una cohorte de 214 mujeres con tres o más abortos idiopáticos previos. Con una pauta de 20 mg/día de prednisona desde el día de confirmación del embarazo hasta la semana 12 asociados a 100 mg/día de AAS hasta la semana 28, observaron que el tratamiento con AAS y prednisona era más efectivo que el AAS en monoterapia en las pacientes con autoanticuerpos negativos (tasa de nacimiento del 90,7% vs. 74,6%, respectivamente; $p < 0,01$); no obstante, los resultados de ambas terapias fueron similares en las mujeres con autoanticuerpos positivos.

Ogasawara y Aoki (61) comunicaron en el año 2000 los resultados de haber tratado con 8 mg de metilprednisolona intrauterina pre-ovulatoria a una mujer con antecedentes de 10 abortos precoces y ninguna patología endocrina, alteración anatómica ni positividad a anticuerpos conocida tras estudio. La paciente se quedó embarazada tras la cuarta infusión de esteroides y dio a luz a un niño sano en la semana 36 de gestación. El único tratamiento que recibió durante el embarazo fue AAS en dosis de 40 mg/día desde la cuarta semana gestacional hasta el parto, y dado que el AAS y la HBPM habían fallado previamente, el éxito del undécimo embarazo es atribuible al corticoide intrauterino. Estos autores propusieron que la vía de administración intrauterina era más segura en cuanto a prevención de efectos secundarios derivados de la terapia con esteroides, aunque es discutible si la ausencia de los mismos se debía exclusivamente a la vía de administración o a la importante disminución de la dosis empleada, en comparación con los estudios publicados hasta el momento.

Otro caso similar fue comunicado por Quenby et al (62) en 2003 con resultados alentadores. En su estudio se consiguió un embarazo con éxito tras tratamiento con 20 mg/día de prednisolona, preconcepcional durante 6 meses y hasta la quinta semana de edad gestacional, en una mujer con historia de 19 abortos precoces en ausencia de causa identificable. En consecuencia de la evolución hacia CIR y oligohidramnios se practicó la cesárea a las 32⁺⁶ semanas del embarazo, sin otras complicaciones perinatales. No pudieron correlacionar el efecto del corticoide con el número de células uNK, que suponían disminuido tras el tratamiento, lo que propició la realización de más estudios al respecto. Así, con un nuevo equipo, Quenby et al (63) publicaron en 2005 un estudio en el que compararon los niveles de uNK en las biopsias de endometrio de 85 mujeres con AER idiopáticos y de 18 controles, definiendo el rango de normalidad en $< 5\%$ y llegando a la conclusión de que las primeras tienen un mayor porcentaje de uNK que las segundas ($p = 0,008$). Seguidamente compararon los niveles de uNK obtenidos de 29 mujeres con AER (siempre $> 5\%$) con los niveles tras tratamiento con 20 mg/día

de prednisolona desde el día 1 al día 21 de su ciclo menstrual, momento en el que se tomaba la segunda biopsia, y observaron una reducción significativa en el número de células CD56+ ($p = 0,0004$), aunque de media no llegó a normalizarse (14% pretratamiento vs. 9% postratamiento). Dada la importancia etiopatogénica que empezaba a tomar la expansión de las células NK en los AER, es lógico pensar que un tratamiento que redujese su número podría potencialmente prevenir los abortos precoces (sobre todo), debidos usualmente a fallos en la implantación, proceso en el que parecen estar implicadas estas células y otros linfocitos.

A pesar de que el objetivo del estudio de Gur et al (64) perseguía conocer la relación entre la exposición a corticoides durante el primer trimestre del embarazo y el desarrollo de anomalías congénitas en el feto, creemos conveniente plasmar aquí sus resultados, dado que la tendencia actual del tratamiento de los AER se apoya sobre el uso de estos fármacos en las etapas tempranas de la gestación. En su estudio prospectivo controlado, estos investigadores recogieron la aparición de anomalías congénitas en los recién nacidos de 311 mujeres expuestas a glucocorticoides durante el primer trimestre y de 790 controles no expuestos, concluyendo que los glucocorticoides no representan mayor riesgo de teratogenicidad en humanos. Sin embargo, en el grupo expuesto observaron mayores tasas de aborto (11,5% vs. 7,0%, $p = 0,013$), mayores tasas de PP (22,7% vs. 10,8%, $p < 0,001$), menor peso medio al nacimiento (3080 g vs. 3290 g, $p < 0,001$) y menor edad gestacional media al parto (39 SEG vs. 40 SEG, $p < 0,001$). Los dos últimos parámetros, aun siendo estadísticamente significativos, no implican por sí mismos CIR, PEG ni PP, por lo que no los consideramos clínicamente significativos. En segundo lugar, las altas tasas de aborto y PP no fueron estratificadas según dosis y motivo de tratamiento con corticoides; de hecho, menos del 1,5% de las pacientes expuestas tenían indicación de tratamiento con corticoides por AER y no quedaron recogidos los detalles de la pauta terapéutica en estos casos, por lo que es posible que se tratara de dosis demasiado altas que justificasen la aparición más frecuente de los efectos adversos mencionados.

En 2006, el estudio de Tempfer et al (65) comunicó diferencias significativas en la tasa de nacimientos entre un grupo de mujeres tratadas con esteroides y un grupo control sin tratamiento, todas ellas con al menos tres AER sin causa aparente tras estudio completo. De las 80 mujeres que optaron por formar parte del brazo de tratamiento, que consistía en 20 mg/día de prednisona y 20 mg/día de progesterona durante las primeras 12 semanas del embarazo además de 100 mg/día de AAS hasta la semana 38 y 5 mg de folato cada dos días durante toda la gestación, 52 se quedaron embarazadas (65%), de las que 40 consiguieron un nacimiento (77%), que comparado con la tasa de nacimientos de las 52 mujeres del grupo control (35%), tratadas únicamente con el folato, supone una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,04$). Además, la edad gestacional media al parto y el peso medio de los recién nacidos no mostraron diferencias entre los grupos (no hubo casos de CIR ni preeclampsia). Posteriormente, otros estudios, aunque no muy abundantes, intentaron establecer de manera más sólida la relación entre el tratamiento esteroideo y los AER idiopáticos.

Fawzy et al (66) apostaron en 2008 por un ensayo prospectivo aleatorizado, simple ciego, para comparar tres brazos de tratamiento (20 mg/día de enoxaparina subcutánea durante toda la gestación; combinación de 20 mg/día de prednisona más 20 mg/día de progesterona hasta la semana 12 de embarazo asociados a 75 mg/día de AAS hasta la semana 32; y placebo, aunque todas las pacientes recibieron suplementos de ácido fólico y calcio) en un total de 170 mujeres con al menos tres abortos espontáneos consecutivos sin causa identificable tras estudio completo. Sus resultados por intención de tratar concluyeron que la tasa de nacimiento era mayor en las pacientes tratadas frente a las controladas con placebo (80,7% en las tratadas con HBPM, 84,9% en las tratadas con la combinación y 48,0% en las no tratadas), siendo la diferencia estadísticamente significativa al comparar los dos grupos tratados con el no tratado ($p < 0,05$), pero no al comparar ambas alternativas de tratamiento activo entre sí (diferencia clínica del 4,2% a favor de la combinación con corticoides). En cuanto a las complicaciones de los tratamientos, ninguno de los dos mostró mayor incidencia de CIR, diabetes gestacional (DG), preeclampsia ni PP. Estos datos pusieron de manifiesto los beneficios de la intervención terapéutica en los casos de AER idiopáticos y situaron la corticoterapia combinada como tan efectiva como la HBPM.

Además, en 2011 Lash et al (67) demostraron que la prednisolona reduce el desarrollo de las arterias espirales, con lo que su uso preconcepcional y/o al inicio del embarazo puede ser beneficioso en el caso de mujeres que sufren AER. En una cohorte de 18 mujeres con tres o más AER idiopáticos tras estudio completo y biopsia endometrial con conteo de células uNK $> 5\%$ se comenzó con la administración de 20 mg/día de prednisolona desde el día 1 del ciclo menstrual hasta el día 21, momento en el que se tomaba la segunda biopsia. Después pasaban al descenso gradual de la dosis de corticoide (10 mg/día durante 5 días seguidos de 5 mg/día durante 3 días y posterior suspenso) y se les ofrecía a las pacientes la posibilidad de repetir el ciclo durante 3 meses. Partiendo de una tasa de nacimiento previa nula, el 55,6% de las mujeres que concibieron en ese lapso de tiempo consiguieron un recién nacido vivo (27,8% del total), dejando de manifiesto la potencial efectividad de los corticoides en el manejo de los AER idiopáticos.

La explicación fisiopatológica a este estudio proviene del hecho de que las fases más tempranas del desarrollo embrionario, entre las que se encuentra la propia implantación, requieren un ambiente que proteja a estos procesos tan delicados de los radicales libres de oxígeno, cuya presencia se ha relacionado con el establecimiento de la circulación placentaria antes de que se desarrollen los mecanismos antioxidantes en el feto (21); por si fuera poco, la hipoxia inhibe a la isoenzima 11β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa-2 (11β -HSD2), muy abundante en el tejido trofoblástico, que cataliza la conversión unidireccional de cortisol en su metabolito inactivo cortisona y reduce, por tanto, el poder antiinflamatorio de los corticoides maternos a su paso placentario (68), como vemos en la **Figura 5**.

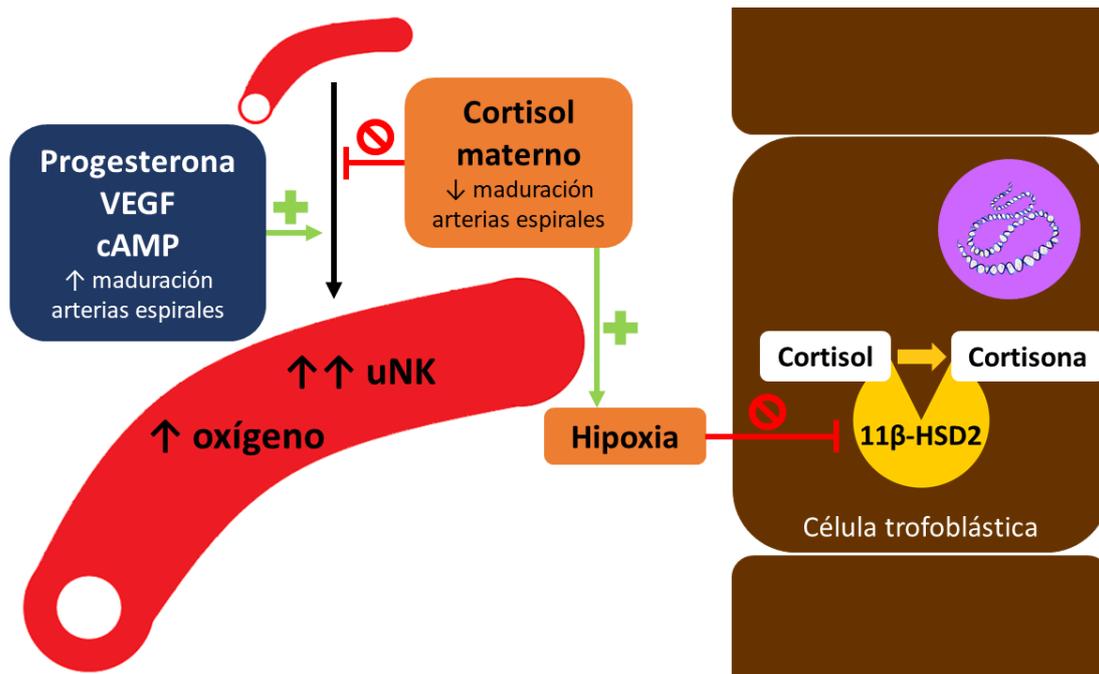


Figura 5. Esquema explicativo de los efectos de los corticoides a nivel de las arterias espirales y la placenta. La elongación de las arterias espirales ocurre desde la decidualización del endometrio y se caracteriza por la proliferación de las capas arteriales íntima y media, de forma que se mantiene la estructura vascular original. Esta maduración está condicionada por la señalización hormonal, de citoquinas, de factores de crecimiento y de otras sustancias y conlleva un mayor aporte de oxígeno y nutrientes a nivel placentario y la migración de células pNK al útero, donde pasan a ser uNK (21). Sin embargo, las primeras fases del embarazo requieren un ambiente pobre en oxígeno para garantizar los correctos procesos de la embriogénesis (21,68), con lo que la acción antiangiogénica de los corticoides circulantes maternos es fundamental hasta aproximadamente la décima semana de edad gestacional. Además, la propia hipoxia placentaria inhibe la enzima 11β-HSD2, encargada de transformar los corticoides maternos en sus metabolitos inactivos a su paso hacia la circulación fetal. Así, una menor actividad de dicha enzima reduce la función de barrera de la placenta, aumentando la concentración de cortisol endógeno en la circulación fetal (68). *VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. cAMP: adenosina monofosfato cíclico. pNK: células natural killer periféricas. uNK: células natural killer uterinas. 11β-HSD2: 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa-2.*

De esta forma, la administración exógena de corticoides preconceptionales y en las primeras 10 SEG conlleva un doble beneficio: por un lado, frena la maduración angiogénica del lecho endometrial, reduciendo los niveles de oxigenación placentaria, lo que disminuye la catálisis de los corticoides a través de la 11β-HSD2 y aumenta su efecto antiinflamatorio sobre los tejidos embrionarios; y por el otro, aporta más poder antiinflamatorio a los esteroides endógenos circulantes. Además, los corticoides disminuyen los niveles de células uNK (63), que se han visto aumentados en mujeres con excesiva proporción de maduración de los vasos endometriales (aumento de la musculatura lisa vascular) (67), con lo que el círculo terapéutico parecería completarse (ver **Figura 6**).

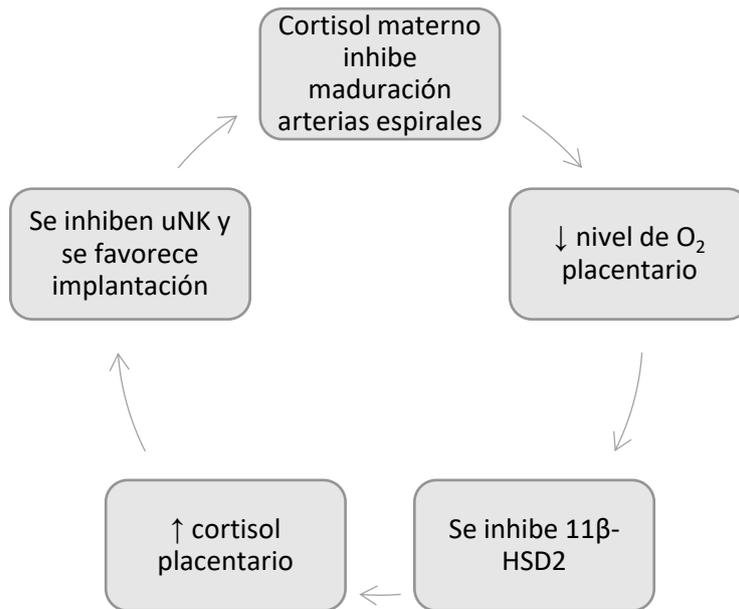


Figura 6. Papel de los corticoides en la implantación del blastocisto. Los corticoides, por un lado, favorecen la hipoxia placentaria, que protege de la acción de los radicales libres de oxígeno durante los procesos iniciales de la embriogénesis (21,68), y por el otro, tienen un efecto propiamente antiinflamatorio y reducen la expansión de células uNK (63). En base a estos hechos, la administración exógena de corticoides potenciaría la fisiología de las primeras fases del embarazo y podría ser de utilidad en mujeres con AER precoces, que por definición ocurren hasta la décima semana de edad gestacional. *O₂*: oxígeno. *11β-HSD2*: 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa-2. *uNK*: células natural killer uterinas. *AER*: abortos espontáneos de repetición.

Tang et al iniciaron su ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo alrededor del papel terapéutico de la prednisolona en mujeres con AER y niveles elevados de uNK en 2009 (69), y lo culminaron con la publicación final de un ensayo prospectivo, aleatorizado, triple ciego, controlado con placebo en 2013 (70), en el que pretendían poner de manifiesto la posibilidad de estratificar el riesgo de AER según la densidad de uNK y aportar más datos acerca de la utilidad de los corticoides en el manejo de esta patología. De un total de 160 mujeres con AER a las que se les realizó biopsia endometrial, 40 cumplían los criterios de uNK > 5%, se quedaron embarazadas espontáneamente y fueron aleatoriamente seleccionadas bien para el grupo del placebo (20 mujeres), bien para el grupo tratado con prednisolona (20 mujeres). La pauta de tratamiento consistía en 20 mg/día de prednisolona durante 6 semanas, 10 mg/día durante una semana y 5 mg/día durante la última semana, antes de suspender. El momento de inicio del corticoide dependía del momento en el que cada mujer se ponía en contacto con la clínica con un test de embarazo positivo, por lo que fue muy variable. Este hecho pudo haber influido en los resultados, en los que no se observó diferencia significativa en cuanto a tasa de nacimiento en el grupo tratado (60%) frente al control (40%). No aparecieron complicaciones materno-fetales ni efectos adversos graves derivados del tratamiento esteroideo. Ambos ensayos fueron incluidos en el metaanálisis de Dan et al (71) de 2015, como veremos más adelante.

Para estudiar específicamente el efecto de la exposición a dosis bajas de betametasona durante el embarazo en el crecimiento fetal, Vesce et al (72) analizaron y compararon los parámetros biométricos de los recién nacidos de un total de 320 mujeres; 160 de ellas fueron tratadas con 0,5 mg/día de betametasona desde la sexta semana de embarazo hasta el parto debido a antecedentes de al menos dos AER (grupo A), y en comparación con el grupo B, que no recibió tratamiento, su media de edad era significativamente más alta, así como la incidencia de condiciones patológicas que por sí mismas afectan al crecimiento fetal (por ejemplo, DG o hipotiroidismo), lo que dificultó el análisis posterior de los datos. Estas situaciones intercurrentes no hubieran permitido atribuir el escaso crecimiento fetal al tratamiento corticoide de manera rigurosa, por lo que los investigadores decidieron excluir a las 41 pacientes del grupo A que debutaron con complicaciones de este tipo; finalmente, no observaron diferencias entre las medidas biométricas de los recién nacidos del grupo A y del B, aportando una evidencia más a la seguridad del uso de dosis bajas de corticoides durante el embarazo.

En 2014, el ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego de Goma et al (73) comparó un grupo tratado con prednisona asociada a AAS y HBPM con un grupo control sin prednisona en términos de niveles de pNK y éxito gestacional. Todas las pacientes incluidas en el estudio (un total de 160) habían sufrido al menos dos AER idiopáticos tras estudio completo y fueron estratificadas según sus características en el grupo I (AAS + HBPM + prednisona, 80 pacientes) y el grupo II (AAS + HBPM + placebo, 80 pacientes). La pauta común a ambos grupos incluía 81 mg/día de AAS más 10.000 U/día de HBPM de inicio preconcepcional; el grupo I, además, recibió 5 mg/día de prednisolona, mientras el grupo II recibía placebo en su lugar. La primera muestra de sangre periférica para el conteo de pNK fue recogida antes de haber iniciado el tratamiento, y la segunda, a las 20 SEG; al comparar ambas muestras, observaron que la diferencia entre los niveles inicial y final de las células CD56+ no era significativa en ninguno de los grupos, pero la diferencia de células CD16+ sí que era significativamente mayor en el grupo I que en el II. En cuanto al éxito clínico, el 70,3% de las mujeres del grupo I alcanzó las 20 SEG, mientras que sólo el 9,2% de las del grupo II lo consiguió. En conclusión, la prednisolona pareció suprimir los niveles de CD16+ a lo largo del embarazo, pero no así los niveles de CD56+; aun así, la fluctuación de los niveles de ninguno de esos marcadores fue indicativa de éxito o fracaso gestacional, dando a entender que las pNK no son predictoras de aborto en mujeres con AER. No obstante, el tratamiento adicional con corticoides sí reportó beneficio clínico y estadístico.

El metaanálisis de Dan et al (71) de 2015 incluía cinco ensayos aleatorizados controlados con placebo, cuatro de ellos doble ciego y uno triple ciego; tres de ellos intentaban probar la eficacia de la prednisolona en el tratamiento de los AER idiopáticos (69,70,73), mientras los dos restantes lo hacían como tratamiento adicional en las técnicas de FIV-ICSI (74,75). Como ya se analizan en sus respectivos párrafos de esta revisión, simplemente mencionaremos que, en conjunto, el tratamiento con prednisolona parece mejorar el pronóstico gestacional en mujeres con AER idiopáticos, mas su eficacia como adyuvante de las FIV-ICSI no es significativa y se precisan más estudios al respecto.

Retomaremos los ensayos realizados alrededor de pacientes con fallo de FIV más adelante, pues compete respetar el orden cronológico de las publicaciones sobre AER a pesar de este breve paréntesis introductorio.

Bloque B. Abortos espontáneos de repetición asociados a síndrome antifosfolípido

Ante los avances en el estudio de la morbilidad obstétrica del SAF (76), Lubbe et al (77) publicaron su estudio en 1983 para probar el beneficio de los corticoides en la supresión de los niveles de AL circulante, que sospechaban directamente relacionado con el riesgo de pérdida fetal. En su cohorte de seis mujeres con AL confirmado, cinco de ellas, multigrávidas, partían de antecedentes de abortos de repetición sin nacidos vivos. Tras tratamiento continuo con 40-60 mg/día de prednisona asociada a 75 mg/día de AAS, cinco de las seis pacientes lograron un nacimiento exitoso, siendo la paciente restante la única en la que no se había conseguido la supresión de la actividad lúpica (normalizó el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada o TTPA durante el periodo intergestacional, pero sólo parcialmente durante la gestación, mientras que en las demás mujeres se mantuvo en rango normal a partir de 9-16 semanas de tratamiento). Entre las mujeres con nacido vivo, una desarrolló preeclampsia a las 36 SEG, motivo por el cual se le practicó una cesárea; y otra tuvo un PP espontáneo a las 30 SEG, desencadenado por un episodio de neumonía. No se registraron casos de CIR ni otras complicaciones, y quedó demostrada la importancia del control del estado protrombótico para la consecución de un embarazo con éxito. Si ese control debería llevarse a cabo con corticoides o no ha sido discutido en posteriores publicaciones y aún hoy está en controversia.

En 1985, Branch et al (78) dieron a conocer los resultados de haber tratado con prednisona y AAS a ocho gestantes con AL e historia obstétrica de abortos precoces y/o muertes fetales de repetición (concretamente, con una tasa de fracaso gestacional del 96,8%). El tratamiento consistía en 40-50 mg/día de prednisona asociados a 81 mg/día de AAS; se inició antes de las 8 SEG en cinco pacientes y, entre las 17 y 22 SEG, en las tres restantes; y se mantuvo hasta la finalización del embarazo. No obstante, las pautas de tratamiento fueron variables de unas pacientes a otras no sólo en cuestión de dosificación de prednisona, sino que en un caso se añadió azatioprina (1,5 mg/kg de peso ideal) a las 23 SEG y en otro se suspendió el AAS durante 7 semanas por trombopenia, lo que hace más complicado unificar los resultados, que globalmente se resumen en una reducción de la tasa de pérdida fetal al 37,5% (dos abortos espontáneos y una muerte fetal frente a cinco nacimientos). La normalización del TTPA no se consiguió en el caso de la mujer que sufrió muerte fetal y en una de las pacientes con recién nacido vivo. Entre las complicaciones atribuibles al tratamiento esteroideo, todas las pacientes que dieron a luz desarrollaron preeclampsia, que desembocó en PP inducido (tres casos) o espontáneo (dos casos), y hubo tres casos de CIR. A pesar de haber aumentado la tasa de nacimientos, se trataba de una cohorte muy pequeña, los

efectos adversos no fueron nada desdeñables y los resultados no siempre se correlacionaron con la normalización del TTPA.

Frampton et al (79) comunicaron en 1987 un caso de éxito gestacional en una mujer con AAF y diez abortos previos al undécimo embarazo, durante el que se inició tratamiento con 20 mg/día de prednisolona a las 12 SEG. Los corticoides fueron asociados a plasmaféresis periódicas, 900 mg/semana de AAS y 300 mg/día de dipiridamol. No se observaron efectos adversos derivados de los corticoides ni la plasmaféresis, aunque la participación de la prednisolona en la supresión de los niveles de anticuerpos y, por ende, en la consecución del nacimiento no se esclareció.

En la línea contraria a los estudios que abogaban por el uso de corticoides, Lockshin et al (80) observaron en 1989 que la prednisona podría llegar a ser perjudicial como tratamiento de los abortos en mujeres con AAF. Analizaron los resultados en cuanto a éxito gestacional en una cohorte de 21 mujeres embarazadas con títulos mayores de 40 U/mL de anticuerpos IgG aCL, algunas con abortos previos y otras totalmente asintomáticas, comparando cuatro grupos terapéuticos: 1) sin tratamiento; 2) 80 mg/día de AAS; 3) 80 mg/día de AAS asociados a 30 mg/día de prednisona, en pauta descendente tras la cuarta SEG hasta 10 mg/día; y 4) 60 mg/día de prednisona, en pauta descendente tras la cuarta SEG. El 82% de las mujeres tratadas con prednisona sufrieron pérdida fetal, en comparación al 50% de las no tratadas con corticoides ($p \approx 0,01$), y algunas de las tratadas desarrollaron CIR. Tampoco encontraron diferencias significativas entre las tasas de aborto de las no tratadas (71%) y las tratadas con AAS (64%). En contraposición, Semprini et al (81) observaron ese mismo año diferencias significativas en varios parámetros que mejoraban el pronóstico gestacional (tasa de nacimientos, edad gestacional en el momento del parto, peso del recién nacido) en 14 mujeres con AL tratadas con HBPM y prednisona.

En 1992, Hasegawa et al (82) fueron pioneros en realizar un ensayo clínico comparando los corticoides con la abstinencia terapéutica en una cohorte de 29 mujeres diagnosticadas de SAF con dos o más pérdidas fetales previas. Todas las participantes presentaban positividad tanto para aCL como anticuerpos anti-fosfatidilserina y las características de base de las integrantes del brazo de tratamiento (17 mujeres), incluyendo edad, número de pérdidas fetales previas y título de anticuerpos aCL, fueron equiparables a las del brazo control (12 mujeres). El protocolo de tratamiento consistía en iniciar en el momento de la confirmación del embarazo (siempre antes de las 8 SEG) 40 mg/día de prednisolona asociados a 81 mg/día de AAS, con un posterior descenso gradual de la dosis de corticoide según los títulos de AAF. Los resultados del estudio fueron estadísticamente significativos a favor del tratamiento propuesto, con una tasa de nacimientos del 76,5% frente al 8,3% en las no tratadas ($p < 0,01$). Dos de los tres nacidos vivos de madres no tratadas sufrieron CIR y muerte neonatal precoz; sin embargo, cuatro de los trece nacidos vivos de madres tratadas presentaron CIR, pero sobrevivieron. Además observaron disminución de los títulos de AAF en el grupo bajo tratamiento, considerándolos un buen marcador clínico de eficacia de la pauta.

Unos meses después, Silveira et al (83) publicaron un artículo donde también observaban beneficios en el tratamiento con esteroides en 11 mujeres con una tasa de nacimientos media previa del 15,6% y aCL positivos, sin haber hallado otra causa de aborto. Con una pauta de 40 mg/día de prednisona durante cuatro semanas y una disminución progresiva de 10 mg/semana hasta una dosis de mantenimiento de 5 mg/día hasta el parto, asociada a 81 mg/día de AAS durante todo el embarazo, lograron el incremento de la tasa de nacimientos hasta el 100% (una de las participantes, de hecho, tuvo dos partos). Cuatro de los doce recién nacidos fueron pretérminos (25%), pero sólo hubo un caso de CIR, y en cuanto a la morbilidad materna atribuible a los corticoides, hubo un caso de hiperglucemia transitoria y otro de preeclampsia. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido a la heterogeneidad de los perfiles inmunológicos de las madres, a la variabilidad en el inicio del tratamiento (desde preconcepcional hasta las 18 SEG) y al pequeño tamaño de la muestra.

Branch et al (84), también en 1992, estudiaron varios parámetros gestacionales en una cohorte de 54 mujeres que cumplían criterios de SAF. Dividieron la muestra en cuatro grupos de intervención, que consistían en la administración, desde el diagnóstico del embarazo hasta el tercer trimestre, de: 1) 40 mg/día de prednisona más 81 mg/día de AAS; 2) 10.000-20.000 U/día de HBPM más 81 mg/día de AAS; 3) 40 mg/día de prednisona más 81 mg/día de AAS asociados a 10.000-20.000 U/día de HBPM; y 4) otras combinaciones de los fármacos o IGIV. A pesar de que las tasas de supervivencia fetal global no difiriesen significativamente entre los grupos, la diferencia sí fue significativa al comparar el desenlace del primer embarazo sin tratamiento con el desenlace del primer embarazo con tratamiento de cada mujer (éxito gestacional medio del 6% vs. del 53%, respectivamente; $p < 0,001$); es decir, la historia obstétrica individual mejoró clínica y estadísticamente. Además, las tasas de complicaciones como CIR, preeclampsia, DG y rotura prematura de membranas (RPM) fueron similares en todos los grupos, no encontrando relación con la adición de prednisona a la pauta.

Como vemos, 1992 fue un año fructífero en cuanto a publicaciones relacionadas con el uso de corticoides en los abortos recurrentes, aunque la mayoría se centraran en poblaciones con AAF positivos. Passaleva et al (85) dieron a conocer los resultados de haber tratado a 16 mujeres con AAF positivos con 100 mg/día de AAS más 20 mg/día de fluocortolona cinco veces por semana; 14 de ellas comenzaron el tratamiento al diagnóstico de embarazo y consiguieron un nacimiento, pero las restantes dos lo iniciaron en el tercer mes de embarazo y sufrieron sendos abortos. Del grupo de seis mujeres con AAF positivos que no fue tratado, sólo hubo un nacimiento. Salta a la vista que la dosis de corticoide empleada por este equipo fue considerablemente menor que la de la mayoría de los estudios que se venían haciendo hasta el momento, y adelantamos que también menor que la de muchos posteriores que comunicaron resultados negativos. Aparte, cabe señalar que plantearon una cuestión no demasiado discutida hasta la fecha, en vista de sus resultados: ¿influye el momento de inicio del tratamiento en la tasa de éxito gestacional?

Perseguían responder a esa pregunta Kwak et al (86), que publicaron un estudio en el que comparaban las tasas gestacionales de 94 mujeres con AAF positivos, que fueron estratificadas en tres grupos de intervención: el grupo I (42 mujeres) inició el tratamiento de manera preconcepcional; el grupo II (34 mujeres), postconcepcional; y el grupo III (18 mujeres) no recibió terapia alguna. En un principio, 207 mujeres con AER recibieron aloinmunización leucocitaria, bien de pareja o de donante, entre las que sólo 111 tenían AAF positivos, de las cuales 94 finalmente concibieron y pasaron a ser segregadas en los diferentes grupos. El tratamiento del grupo I consistía en 80 mg/día de AAS más 10 mg/día de prednisona desde el día 1 del ciclo menstrual y 10.000 U/día de HBPM desde las 48 h siguientes a la ovulación; la dosis de prednisona se dobló a partir del diagnóstico de embarazo y se mantuvo hasta la semana 28, habiendo comenzado el descenso progresivo cuatro semanas antes; la HBPM se suspendió en la semana 34 y el AAS se mantuvo durante todo el embarazo. El tratamiento del grupo II era idéntico (80 mg/día de AAS más 20 mg/día de prednisona más 10.000 U/día de HBPM), excepto por el momento de inicio, tras el diagnóstico de embarazo. El porcentaje de nacidos vivos de los grupos I, II y III fue 73,8%, 44,1% y 11,1%, respectivamente; por un lado, la tasa de éxito del grupo I fue equiparable a la del grupo control sin alteraciones inmunológicas (84,2%); y por el otro, el tratamiento preconcepcional se relacionó con una tasa de nacimiento significativamente superior a la del tratamiento postconcepcional ($p < 0,05$) y a la de la abstinencia terapéutica ($p < 0,00001$). Asimismo, la pauta postconcepcional también fue significativamente superior a la abstinencia terapéutica ($p < 0,05$) y, en vistas a la incidencia de aborto del grupo III, se propuso que la aloinmunización leucocitaria no era efectiva en los casos de AER asociados a alteración inmunológica. Aun así, en comparación con la literatura existente en 1992, la tasa de nacimiento del grupo I no difería de aquélla de los grupos de otros estudios tratados de manera postconcepcional, por lo que diversos autores presupusieron algún tipo de sesgo. Además, la única complicación atribuible al tratamiento de los grupos I y II fue el bajo peso al nacimiento; no obstante, este estudio no aportaba análisis estadístico sobre otras complicaciones relevantes como DG, preeclampsia, oligohidramnios, RPM u osteoporosis.

Ese mismo año y al siguiente, dos estudios alertaron ante la posibilidad de que el tratamiento con esteroides a altas dosis durante la gestación pudiera provocar PP. El primero, un ensayo clínico aleatorizado de Cowchock et al (87), concluyó que el tratamiento con heparina a bajas dosis era preferible al tratamiento con prednisona en su cohorte de 20 mujeres con SAF obstétrico, puesto que a pesar de haber obtenido una tasa de nacimiento del 75% en ambos grupos, la frecuencia de PP y morbilidad materna grave, como preeclampsia, DG y RPM, fue significativamente mayor en el grupo tratado con prednisona (40 mg/día desde la confirmación del embarazo hasta el parto). Ambos grupos tomaron, además, 80 mg/día de AAS. En segundo lugar, en el ensayo clínico llevado a cabo por Silver et al (88) en 1993 se evaluaron los efectos de 81 mg/día de AAS, por un lado, y de su asociación con 20 mg/día de prednisona, por el otro, en dos grupos aleatorizados de mujeres con AAF positivos e historia obstétrica previa desfavorable (tasa de pérdida gestacional global del 70%). Quedó patente que el éxito

gestacional aumenta en las pacientes con SAF sometidas a tratamiento médico, ya que las 34 participantes lograron un nacimiento, pero la tasa de PP fue significativamente mayor en el grupo tratado con prednisona y AAS (8/12 vs. 3/22, $p = 0,003$), identificándose la exposición a prednisona como un factor de riesgo independiente de PP ($p = 0,0016$). A pesar de ello, en ningún caso aparecieron CIR ni preeclampsia, aunque dos pacientes tratadas con prednisona y AAS desarrollaron DG.

En 1995, dos estudios comunicaron la eficacia del tratamiento esteroideo en sus respectivas cohortes de pacientes. Marco et al (89) instauraron una pauta de 20 mg/día de prednisona más 125 mg/día de AAS, con la que aumentaron la tasa de éxito gestacional en un 75,5% en una cohorte de 14 mujeres con positividad para AAF. En segundo lugar, Harger et al (90) iniciaron en 21 pacientes con AL positivo una pauta variable de prednisona (20 mg/día de media, máximo 60 mg/día) y AAS a dosis bajas desde la confirmación del embarazo hasta la finalización del mismo, consiguiendo 28 embarazos de los que el 72% desembocó en parto (65% de ellos pretérmino, de los cuales cuatro desarrollaron CIR, seis desarrollaron hipertensión gestacional -HTAG- y tres sufrieron RPM).

En 1997, Laskin et al (91) publicaron un estudio de mayor potencia, dado que aumentaron el tamaño muestral a 202 pacientes. Las participantes en el ensayo clínico eran mujeres embarazadas que cumplían con los criterios de positividad para al menos un autoanticuerpo y dos o más pérdidas fetales previas, y les fue asignado uno de los dos grupos de tratamiento aleatoriamente, estratificadas según edad (18-34 años o 35-39 años) y SEG de las pérdidas previas (≤ 12 semanas y > 12 semanas). Así, la mitad de las mujeres recibió tratamiento con 0,8 mg/kg/día de prednisona durante las primeras cuatro semanas de gestación y 0,5 mg/kg/día de prednisona a partir de entonces hasta la finalización del embarazo, además de 100 mg/día de AAS hasta la semana 36 de gestación; la otra mitad de las participantes recibió placebo. Los resultados en el grupo bajo tratamiento activo, medidos como número de nacimientos, no fueron estadísticamente significativos comparados con el grupo control (65% vs. 56%, respectivamente, $p = 0,19$); a esto hay que sumarle que la tasa de PP fue mayor en el grupo bajo tratamiento (grupo tratado: 62%; grupo control: 12%; $p < 0,001$). También se vigiló la aparición de complicaciones maternas como HTAG (grupo tratado: 13%; grupo control: 5%; $p = 0,05$) y DG (grupo tratado: 15%; grupo control: 5%; $p = 0,02$), notoriamente mayores en el grupo bajo tratamiento. En conclusión, la eficacia del tratamiento con prednisona y AAS para promover el éxito gestacional en mujeres con autoanticuerpos no sólo pudo ser debida al azar, sino que aumentó el riesgo de prematuridad y complicaciones maternas. Esto, probablemente, fue debido a las altas dosis de prednisona administradas y a la excesiva duración del tratamiento, como se especuló más adelante. Una carta al editor de Silver et al (92) puso de manifiesto las limitaciones de este estudio, dado que debido a la heterogeneidad de los tipos y los títulos de los anticuerpos entre las participantes consideraban difícil asumir que todas ellas precisaran tratamiento y que los resultados fueran consecuencia del mismo.

En 2001, Vaquero et al (93) publicaron un estudio comparativo en términos de éxito gestacional y complicaciones materno-fetales en una cohorte de 82 mujeres con al menos dos abortos de primer trimestre y diagnóstico de SAF según criterios. Estratificaron a las pacientes en dos grupos, administrando a 53 mujeres dos dosis consecutivas mensuales de 0,5 g/kg/día de IGIV desde la semana 5 a la 32 de embarazo; y a las restantes 29 participantes, 15-20 mg/día de prednisona de inicio en el momento del diagnóstico del embarazo hasta las 32 SEG, asociados a 100 mg/día de AAS durante todo el proceso. No hallaron diferencias significativas en la tasa de nacimiento entre los dos brazos de tratamiento (78% en el grupo IGIV vs. 76% en el grupo prednisona + AAS), que en ambos grupos fue similar a la comunicada por otros investigadores, aunque la media de peso en los recién nacidos del grupo tratado con prednisona y AAS fue significativamente menor que la del grupo tratado con IGIV. La incidencia de HTAG y DG fue significativamente mayor en el grupo con la terapia combinada (5% en el grupo IGIV vs. 14% en el grupo prednisona + AAS, $p < 0,05$), concluyendo que las IGIV, a igualdad de eficacia con los corticoides, son más seguras para la madre y el feto.

En 2011, Bramham et al (94) estudiaron el efecto de la adición de prednisolona a la pauta anticoagulante habitual en una cohorte de 18 mujeres con SAF y al menos un aborto previo no respondedor al tratamiento estándar con HBPM y AAS. La suplementación del tratamiento anticoagulante se llevó a cabo con 10 mg/día de prednisolona, de inicio en el momento del diagnóstico y finalización en la semana 14 del embarazo, y lograron una tasa de nacimiento del 61%; comparándola con la previa (4%), la diferencia fue estadísticamente significativa. El 57% de las gestaciones con nacido vivo cursaron sin complicaciones, pero entre las restantes hubo cinco casos de CIR, dos casos de preeclampsia y otros dos casos de PP. No se observaron complicaciones maternas de otra índole. Las conclusiones de este estudio, aunque de poco tamaño muestral, marcaron el camino hacia las pautas de dosis bajas de esteroides en el primer trimestre del embarazo para contrarrestar el exceso de inflamación del lecho endometrial en las mujeres con AER no sólo refractarios al tratamiento del SAF, sino también idiopáticos.

Algunos de los artículos mencionados hasta ahora comunicaron efectos adversos materno-fetales hipotéticamente relacionados con la intervención terapéutica en base a, al menos en parte, corticoides sistémicos; otros, no obstante, no observaron significación estadística entre la administración de pautas que incluyeran corticoide y el desarrollo de eventos como CIR, preeclampsia, HTAG, DG, RPM y PP. En un intento de aclarar este asunto, Han et al (95) publicaron en noviembre de 2012 un estudio retrospectivo en el que analizaban la incidencia de varios de esos eventos en una cohorte de 72 mujeres con historia de AER que habían conseguido un nacimiento tras tratamiento anticoagulante y antiinflamatorio y la comparaban con la de la población general. En sus resultados no comunicaron aumento significativo de la incidencia de preeclampsia, DG, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (DPPNI), PP por debajo de las 34 SEG ni peso pequeño o grande para la edad gestacional, a pesar de que el PP por debajo de las 37 SEG fuera significativamente mayor que en la población general (21,7% vs. 10,4%, $p < 0,028$). La pauta de tratamiento consistía en

iniciar en el sexto día del ciclo menstrual 81 mg/día de AAS más HBPM ajustada por peso en un rango de 20-40 mg/día seguidos de 10 mg/día de prednisona iniciados 48 h después de la ovulación (o dos semanas antes de la inducción ovulatoria en las pacientes sometidas a TRAH) y dos dosis de 400 mg/kg de IGIV (la primera siete días antes de la ovulación y la segunda después del test de embarazo positivo). Todas las mujeres tenían filiada, al menos, una alteración inmunológica relacionada con la morbilidad gestacional o bien una predisposición a la trombofilia, y en función de estos parámetros doce de las mujeres no recibieron IGIV. Los corticoides se suspendieron progresivamente, empezando a las 12-14 SEG y gradualmente durante cuatro semanas; la HBPM fue sustituida por heparina no fraccionada en la semana 36, manteniéndose ésta hasta el final del embarazo; y el AAS se administró durante todo el proceso hasta el parto. En contraposición a lo sugerido por varios autores con anterioridad, la intervención terapéutica en los AER parecía no aumentar la tasa de complicaciones materno-fetales en mujeres con alteraciones inmunológicas y/o coagulopatías, a excepción del PP tardío.

Mekinian et al (96) publicaron en 2017 un estudio retrospectivo multicéntrico que pretendía describir los diferentes aspectos que influyen en el pronóstico gestacional en pacientes con SAF obstétrico refractario al tratamiento convencional. Centrándonos en lo que nos ocupa, el uso de esteroides durante el embarazo se relacionó de manera inversa con la tasa de fracaso gestacional (odds-ratio 0,30, IC 95% 0,11-0,82, $p = 0,019$). La asociación de AAS y HBPM con corticoides aumentó significativamente la tasa de embarazo subsiguiente (de un 13% a un 31%, $p = 0,04$) y disminuyó significativamente la tasa de aborto y pérdida fetal (de un 76% a un 14%, $p < 0,001$), así como la de preeclampsia (de un 33% a un 10%, $p = 0,01$). No aparecieron complicaciones fetales ni neonatales relacionadas con el tratamiento esteroideo. A pesar de que el tratamiento asociado con hidroxiclороquina también reportó beneficios claros, en el análisis multivariable sólo los esteroides fueron asociados con nacidos vivos.

En 2018, Rufatti et al (52) estudiaron a 194 mujeres con AL +/- anticuerpos aCL +/- anticuerpos a β 2GPI, divididas en dos grupos: el grupo I lo constituían quienes tuvieran historia de complicaciones materno-fetales severas y, el grupo II, de al menos un embarazo refractario a tratamiento convencional con AAS y dosis profilácticas o terapéuticas de HBPM que finalmente desembocó en muerte fetal no asociada a complicaciones materno-fetales severas. La intervención terapéutica consistía en añadir al tratamiento estándar bien una pauta oral con 10-20 mg/día de prednisona y/o 200-400 mg/día de hidroxiclороquina, bien una pauta parenteral con 2 g/kg/mes de IVIG y/o plasmaféresis (las decisiones fueron individualizadas en cada paciente según su equipo médico). Teniendo en cuenta los resultados de ambos grupos, la pauta parenteral cursó con una tasa de nacimiento significativamente superior a la pauta oral ($p = 0,037$); por otra parte, las diferencias en la pauta oral se inclinaron a favor de la monoterapia con hidroxiclороquina, asociada a una tasa de nacimiento significativamente superior a la pauta con esteroides solos y a la pauta con esteroides más hidroxiclороquina tanto en los resultados globales ($p = 0,027$) como en los resultados del grupo II por separado ($p = 0,017$), y más en las pacientes tratadas con 400 mg/día ($p = 0,036$) y

preconcepcionalmente ($p = 0,021$). Dentro de las pautas orales, la hidroxiclороquina sola se asoció a una tasa menor de complicaciones severas, sobre todo en el grupo II ($p = 0,008$).

Bloque C. Fallos de técnicas de fecundación in vitro

Ante los avances en el conocimiento de la implicación del sistema inmune en la etiopatogenia del aborto, principalmente precoz, las especulaciones acerca de fallos en la implantación del blastocisto debido a un desequilibrio proinflamatorio en el lecho endometrial propiciaron estudios sobre el uso de corticoides en sujetos sometidas a FIV que avocaron en estudios más dirigidos al gran caballo de batalla de la reproducción: los AER de causa indeterminada. Aprovechamos este inciso para comentar brevemente la controversia que existe al respecto del uso de corticoides en las técnicas de FIV, en consecuencia de los resultados contradictorios que se vienen publicando desde los primeros estudios realizados.

En 1986, Kemeter y Feichtinger (97) encontraron significación estadística en la tasa de embarazo en mujeres sometidas a FIV-TE según fueran o no tratadas con 7,5 mg/día de prednisolona (21,9% vs. 8,2%, respectivamente; $p < 0,05$), y en 1990, Cohen et al (98) observaron un aumento en la tasa de embarazo (39% vs. 7%) e implantación (28% vs. 7%) en las pacientes sometidas a FIV-TE tras haber recibido 16 mg/día de metilprednisolona durante los primeros cuatro días después de la extracción de ovocitos, en comparación con el grupo control. También recibieron 1 g/día de tetraciclinas, que tienen efecto antiinflamatorio, durante dos días adicionales a la terapia antibiótica de rutina para la extracción de ovocitos.

En 1993, Polak de Fried et al (99) dieron a conocer sus resultados favorables al tratamiento con 60 mg/día de metilprednisolona durante cuatro días en una cohorte de mujeres sometidas a FIV-TE, que mostraron un incremento significativo tanto en la tasa de embarazo como en la tasa de nacimiento ($p < 0,01$).

Por el contrario, en 1994 Lee et al (100) no encontraron diferencias significativas en los niveles hormonales ni en las tasas de aborto y embarazo entre los grupos tratados antes de la FIV-TE con 0, 16 ó 60 mg/día de metilprednisolona durante cuatro días; ni tampoco lo hicieron Catt et al (101) en una cohorte de 111 pacientes sometidas a FIV con inyección subzonal de espermatozoides (FIV-SUZI), puesto que la tasa de implantación tras tratamiento con 16 mg/día de metilprednisolona durante cuatro días no fue significativamente distinta de aquélla con placebo; y en 1995, Moffitt et al (102) no observaron diferencias significativas en las tasas de embarazo e implantación en las pacientes tratadas previamente a la FIV-TE con 16 mg/día de metilprednisolona asociados a 1 g/día de tetraciclinas durante cuatro días frente al grupo control, tratado únicamente con la misma pauta de antibiótico. En 1996, Bider et al (103) siguieron esta misma línea, pues no hallaron diferencias significativas en cuanto a tasas de embarazo

e implantación entre el grupo control (47 mujeres) y el grupo tratado (52 mujeres) con 0,5 mg/día de dexametasona cinco días antes de la ovulación y durante la transferencia embrionaria, dos días después de la ovulación. El único factor de infertilidad de todas estas pacientes era el tubárico (oclusión y/o adherencias demostradas en histerosalpingografía).

En 1996, Ando et al (104) observaron un aumento significativo en las tasas de embarazo (35,5%), implantación (13,2%) y parto (23,5%) en el grupo de pacientes portadoras de ANA, anti-ADN y/o AL que fueron tratadas con 5 mg/día de metilprednisolona durante los ciclos de FIV-TE en comparación con los ciclos en los que no recibieron este tratamiento (10,4%, 3,8% y 8,3%, respectivamente). El tratamiento se suspendió al momento de test de embarazo positivo y se acompañó de 81 mg/día de AAS en los casos de positividad a AL. Sin embargo, no hubo diferencias significativas al comparar los ciclos suplementados con corticoides y los ciclos sin corticoides dentro del grupo de mujeres sin autoanticuerpos (41,4%, 15,5% y 24,1% vs. 28,1%, 14,6% y 24,6%, respectivamente). Con todo, las tasas de embarazo, implantación y parto fueron globalmente mayores en el grupo sin autoanticuerpos que en las portadoras. Por último, no se hallaron efectos adversos derivados de la corticoterapia en ningún caso.

Totalmente en desacuerdo, Geva et al (105,106) llevaron a cabo dos estudios sobre el efecto de los corticoides para subsanar el fallo de implantación tras FIV-TE. En 1998 obtuvieron resultados favorables en una cohorte de 46 mujeres con positividad a ANA, anti-ADN, aCL y/o AL, de las cuales 22 fueron asignadas aleatoriamente a iniciar 4 semanas antes de la estimulación ovárica una pauta de 10 mg/día de prednisona más 100 mg/día de AAS. El corticoide se mantuvo hasta la semana 18 de embarazo, mientras que el AAS, hasta 6 semanas postparto. La tasa de concepción fue significativamente superior en el grupo tratado frente al control (54,5% vs. 12,5%, respectivamente; $p = 0,002$) y no se encontraron diferencias en el desarrollo de complicaciones como PP, DG e HTAG ($p = 0,48$). En su segundo estudio, en el año 2000, reclutaron 52 mujeres con las mismas características y las trataron con la misma pauta de su anterior publicación, obteniendo una tasa de éxito del 32,5% en cada ciclo de FIV-TE. Al no tratarse de un estudio comparativo, sólo podemos decir que los resultados fueron clínicamente mejores que los del grupo no tratado de su estudio de 1998 (12,5%), pero sin significación estadística ($p = 0,06$).

También en 1998, Hasegawa et al (107) volvieron a aparecer en escena con resultados prometedores acerca del uso de corticoides, en esta ocasión en una cohorte de 307 mujeres que posteriormente fueron sometidas a varios ciclos de FIV-TE. Con una pauta de 10 mg/día de prednisolona más 81 mg/día de AAS desde el inicio de la estimulación ovárica hasta la confirmación del embarazo por ecografía consiguieron aumentar de manera significativa las tasas de embarazo e implantación en el grupo de mujeres con ANA positivos y AAF negativos, lo que no incluye a las pacientes con ANA negativos ni AAF positivos, y podría constituir un factor determinante en los resultados de este ensayo frente a los anteriores.

Para comprobar los efectos de una pauta de tratamiento similar (10 mg/día de prednisolona desde el inicio de la estimulación ovárica y durante cuatro semanas) en una cohorte de 313 mujeres subsidiarias de FIV-ICSI llevaron a cabo su ensayo Ubaldi et al (74) en 2002, llegando a la conclusión de que no existían diferencias significativas en cuanto a tasas de embarazo e implantación en comparación con el grupo control. En 2015 este ensayo fue incluido en el metaanálisis de Dan et al (71), como adelantamos en el Bloque A.

En su artículo de 2005, Taniguchi (108) comunicó, por un lado, que las tasas de embarazo y nacimiento tras FIV-TE en una cohorte de 120 mujeres eran más bajas en caso de detectarse ANA positivos; y por el otro, que las tasas de embarazo e implantación fueron significativamente inferiores en las participantes con ANA positivos que no recibieron ningún tipo de tratamiento adicional frente a las mujeres ANA negativas e incluso frente a las mujeres ANA positivas que recibieron tratamiento con 15-60 mg/día de prednisolona durante 5 días, comenzando el día después de la extracción de ovocitos. Con todo, concluía que el tratamiento con prednisolona parecía no mejorar la tasa de nacimiento.

Duvan et al (75) publicaron en 2006 un artículo en el que no encontraron diferencias significativas en las tasas de embarazo e implantación entre 200 pacientes con esterilidad primaria subsidiarias de FIV-ICSI aleatoriamente asignadas a cuatro intervenciones distintas: grupo A, tratado con 100 mg/día de AAS; grupo B, tratado con 10 mg/día de prednisolona; grupo C, tratado con ambas; y grupo D, control con placebo. Esta cohorte de pacientes no es muy representativa en lo que a AER o fallo de FIV se refiere, dado que el tratamiento, fuera el que fuera, se instauró durante el primer ciclo de FIV-ICSI al que se sometían; por ende, no había conocimiento de si la FIV-ICSI hubiera sido efectiva de antemano, ni ciclos anteriores con los que poder comparar. En 2015 este ensayo fue incluido, al igual que el de Ubaldi et al (74), en el metaanálisis de Dan et al (71) (ver Bloque A).

Posteriormente, en el ensayo prospectivo aleatorizado de 2008 de Revelli et al (109) compararon dos grupos de mujeres con infertilidad primaria sometidas a FIV-TE: el primer grupo (97 mujeres) siguió un régimen de tratamiento adicional constituido por 100 mg/día de AAS más 10 mg/día de prednisolona desde el primer día del ciclo hasta las 10 SEG (la dosis de AAS correspondiente al día de la extracción ovocitaria no fue administrada, y durante el día de la transferencia embrionaria y los cuatro siguientes la dosis de corticoide fue de 30 mg/día; en caso de no embarazo se suspendía el tratamiento); y el segundo grupo (298 mujeres) no recibió tratamiento adicional. Los resultados en cuanto a tasa de embarazo y tasa de implantación no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo intervenido y el control (50,5% vs. 40,6% y 25,1% vs. 19,4%, respectivamente), aunque sí diferencias clínicas; tanto es así que en la interpretación de estos resultados debería tenerse en cuenta la diferencia de tamaño muestral entre ambos brazos, que cursa en detrimento del número de pacientes sometidas a tratamiento activo y podría constituir un sesgo que impidiera la significación estadística.

Un caso más de éxito gestacional tras la administración de corticoides fue comunicado de la mano de Krigstein y Sacks (110) en 2012. En su estudio pautaron 20 mg/día de prednisolona desde el día 1 del ciclo de FIV-ICSI asociados a Clexane® y AAS a una mujer con AAF positivos, aumento de uNK y pNK (28% y 19,1%, respectivamente) e historia de cuatro ciclos de FIV-ICSI previos infructuosos (el último de ellos en tratamiento con Clexane® y AAS). La prednisolona se suspendió en la semana 12 de embarazo, mientras que se continuó con Clexane® y AAS hasta las 34 SEG. La pareja consiguió su primer recién nacido sin complicaciones y con peso adecuado, y dos años después, el segundo, también tras una pauta similar de tratamiento. Teniendo en cuenta que el cuarto ciclo de FIV-ICSI, que no incluía corticoide, careció de éxito, podemos especular que el desenlace favorable del proceso se debió, al menos en parte, a la adición de la prednisolona a la pauta de tratamiento estándar del SAF obstétrico, probablemente porque esta paciente combinaba AAF positivos con aumento de uNK y pNK, para cuya reducción han demostrado ser eficaces los corticoides.

En 2013, Siristatidis et al (111) quisieron comprobar el beneficio de asociar prednisolona y HBPM durante los ciclos de FIV-ICSI en pacientes con al menos dos ciclos fallidos previos. Compararon los resultados de una cohorte de 15 mujeres a las que trataron con 1 mg/kg/día de enoxaparina más 5 mg/día de prednisolona desde el primer día del ciclo hasta, en caso de conseguir embarazo, las 34 y las 12 SEG, respectivamente, con los de 19 mujeres que recibieron únicamente HBPM y otras 18 mujeres que no recibieron tratamiento adicional. Las diferencias en tasas de embarazo, aborto y nacimiento fueron clínica pero no estadísticamente significativas, aunque los autores defendieron la necesidad de estudios aleatorizados con mayor tamaño muestral y estratificación apareada de los grupos para poder sacar resultados concluyentes.

A finales de 2014, Nyborg et al (112) publicaron un estudio retrospectivo sobre los efectos del tratamiento con IGIV y prednisolona en 52 pacientes con al menos tres abortos o fallos de FIV-ICSI que después fueron subsidiarios de al menos un ciclo FIV-ICSI con el tratamiento expuesto. La primera infusión de IGIV se administraba de manera preconcepcional y, en caso de fallo de la transferencia embrionaria, se administraba una nueva infusión a los tres meses; aparte, en cada ciclo de FIV-ICSI se asociaban 10 mg/día de prednisolona. El 36,5% de las parejas logró un nacimiento tras el primer ciclo con inmunomodulación, y en total, la tasa de nacimientos acumulada fue del 61,5%. Estos resultados fueron interpretados como muy prometedores.

En 2015, Motteram et al (113) publicaron un estudio de casos y controles apareados de pacientes sometidos a FIV-ICSI. Los casos recibieron un tratamiento combinado adicional bastante complejo que, a grandes rasgos, se basaba en AAS, doxiciclina, prednisolona y parches de estradiol. En sus resultados no hallaron diferencias en cuanto a tasa de nacimiento entre el grupo control y los casos, desestimando la utilización de la pauta terapéutica propuesta.

Dos revisiones han sido llevadas a cabo por Cochrane acerca de la utilidad de los corticoides en las TRAH, y hemos creído conveniente comunicarlas al mismo tiempo

para concluir con este apartado del trabajo. La primera, de Boomsma et al (114), fue actualizada en 2012 sobre la administración peri-implantacional de glucocorticoides en los ciclos de FIV-TE y FIV-ICSI y analiza un total de 14 ensayos aleatorizados controlados sobre el tema. En general concluye que no hay suficiente evidencia como para apoyar el empleo de corticoides peri-implantacionales, pues los beneficios clínicos de unas publicaciones a otras son controvertidos, y señala la necesidad de más estudios aleatorizados bien diseñados para esclarecer el asunto.

La segunda revisión fue actualizada en 2017 de la mano de Kalampokas et al (115) acerca de la suplementación de la estimulación ovárica con corticoides durante FIV-TE o FIV-ICSI. Incluyeron cuatro ensayos aleatorizados controlados en los que analizaron la tasa de nacimiento como marcador principal de eficacia, aparte de la tasa de embarazo, de aborto y otras como marcadores secundarios. Finalmente, sólo pudieron analizar los datos de dos de los ensayos, que globalmente tenían pequeño tamaño muestral y escasa calidad metodológica. En consecuencia, no hay evidencia suficiente para determinar si existen diferencias significativas entre los grupos en términos de tasa de nacimiento, tasa de embarazo, tasa de embarazo múltiple y tasa de aborto. Tampoco pudieron sacarse conclusiones sobre la tasa de efectos adversos derivados de la terapia.

Objetivo segundo. Estudio de cohortes históricas: comparación de la tasa de éxito gestacional con y sin tratamiento esteroideo

Dado que los resultados de este estudio se corresponden con el tipo de desenlace de los embarazos, en la **Tabla 8** se representan el número de gestaciones, abortos, muertes fetales y partos de nacido vivo registrados en cada grupo de pacientes, así como el número de embarazos en seguimiento actual.

Aunque más adelante lo analizamos con detalle, de manera genérica observamos que las tasas de aborto, muerte fetal y parto son similares en el grupo de AER idiopáticos, SAF obstétrico refractario y TRAH; sin embargo, al comparar a las pacientes según la administración de corticoides en el periodo gestacional, la tasa de aborto del grupo expuesto es un 48,5% menor que la del grupo no expuesto (30,2% vs. 78,7%), y la tasa de parto, un 41,1% mayor (60,4% vs. 19,3%), sin tener en cuenta los embarazos en curso, que aumentarían esta diferencia en la tasa de partos al 49,9% (69,8% vs. 19,9%). Esto implica grandes diferencias clínicas a favor del grupo intervenido, independientemente de las diferencias estadísticas, que se exponen a continuación.

Tabla 8. Número de embarazos y tipos de desenlace en cada grupo de pacientes.

| | Cohorte global | AER idiopáticos | AER + SAF* | TRAH* | Expuestos a corticoides | No expuestos a corticoides |
|---------------------------|----------------|-----------------|------------|------------|-------------------------|----------------------------|
| Embarazos | 405 | 320 | 47 | 57 | 53 | 352 |
| Abortos | 293 (72,3%) | 232 (72,5%) | 34 (72,3%) | 41 (71,9%) | 16 (30,2%) | 277 (78,7%) |
| Muertes fetales | 5 (1,2%) | 3 (0,9%) | 1 (2,1%) | 1 (1,8%) | 0 (0%) | 5 (1,4%) |
| Partos | 100 (24,7%) | 83 (25,9%) | 10 (21,3%) | 11 (29,3%) | 32 (60,4%) | 68 (19,3%) |
| Embarazos en curso | 7 (1,7%) | 2 (0,6%) | 2 (4,3%) | 4 (7,0%) | 5 (9,4%) | 2 (0,6%) |

*Cinco pacientes con SAF pertenecen también al grupo sometido a TRAH, acumulando un total de 19 gestaciones (14 abortos, 4 partos y 1 embarazo en curso).

AER: abortos espontáneos de repetición. SAF: síndrome antifosfolípido. TRAH: técnicas de reproducción asistida humana.

Para facilitar el análisis estadístico hemos excluido los casos de gestación en curso y hemos agrupado los abortos y las muertes fetales bajo la etiqueta “desenlace desfavorable”, siendo el parto de nacido vivo el resultado considerado como “desenlace favorable”. Así pues, hemos establecido como unidad de análisis cada embarazo, independientemente de la paciente a la que corresponda.

Para estimar la significación estadística de la eficacia de los corticoides en el tratamiento de los AER, presentamos en la **Tabla 9** los resultados del análisis estadístico que compara el grupo control (embarazos sin tratamiento con corticoides) con el grupo intervenido (embarazos con tratamiento con corticoides).

Tabla 9. Comparación de los resultados entre el grupo control y el grupo intervenido.

| Grupo de pacientes | Desenlace favorable | | Desenlace desfavorable | | Valor de p |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| | Embarazo con corticoides | Embarazo sin corticoides | Embarazo con corticoides | Embarazo sin corticoides | |
| Cohorte global | 32 | 68 | 16 | 282 | < 0,0001 |
| AER idiopáticos | 22 | 61 | 11 | 224 | < 0,0001 |
| AER + SAF | 7 | 3 | 5 | 30 | 0,001 |
| TRAH | 6 | 5 | 3 | 39 | 0,001 |

P: nivel de significación estadística. AER: abortos espontáneos de repetición. SAF: síndrome antifosfolípido. TRAH: técnicas de reproducción asistida humana.

Por otra parte, en la **Tabla 10** mostramos los resultados del análisis estadístico aplicado sólo a las mujeres que habían recibido corticoides en alguna de sus gestaciones, con la intención de comparar su historia obstétrica previa, sin tratamiento esteroideo, con la historia obstétrica posterior, correspondiente al tratamiento con corticoides.

Tabla 10. Comparación de los resultados entre la historia obstétrica previa y la posterior de las pacientes tratadas con corticoides.

| Grupo de pacientes | Desenlace favorable | | Desenlace desfavorable | | Valor de p |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| | Embarazo con corticoides | Embarazo sin corticoides | Embarazo con corticoides | Embarazo sin corticoides | |
| Cohorte global | 32 | 7 | 16 | 114 | < 0,0001 |
| AER idiopáticos | 22 | 5 | 11 | 85 | < 0,0001 |
| AER + SAF | 7 | 2 | 5 | 13 | 0,037 |
| TRAH | 6 | 1 | 3 | 23 | < 0,0001 |

P: nivel de significación estadística. AER: abortos espontáneos de repetición. SAF: síndrome antifosfolípido. TRAH: técnicas de reproducción asistida humana.

Por último, no parece que existieran diferencias entre iniciar el tratamiento esteroideo de manera preconcepcional (25 gestaciones, con 10 abortos y 15 partos) o en el momento de test de embarazo positivo (21 gestaciones, con 6 abortos y 15 partos), obteniéndose una $p = 0,424$.

Objetivo tercero. Estudio de cohortes históricas: análisis de la toxicidad gestacional derivada del tratamiento esteroideo

En lo referente a la aparición de efectos adversos potencialmente relacionados con la administración gestacional de corticoides descritos en la literatura, mostramos los datos obtenidos de nuestra cohorte en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Efectos adversos potencialmente derivados del tratamiento esteroideo.

| Efecto adverso | Casos en gestaciones expuestas a corticoides | Casos totales | Tasa global (%) | Valor de p |
|-------------------------------|--|---------------|-----------------|------------|
| Malformaciones | 0 | 2 | 0,5 | 1 |
| CIR | 2 | 3 | 0,7 | 0,046 |
| Preeclampsia | 2 | 5 | 1,2 | 0,130 |
| DG | 2 | 6 | 1,5 | 0,179 |
| Oligohidramnios | 1 | 3 | 0,7 | 0,334 |
| DPPNI | 1 | 1 | 0,2 | 0,131 |
| RPM | 3 | 14 | 3,5 | 0,408 |
| PP | 2 | 7 | 1,7 | 0,230 |
| Muerte neonatal precoz | 0 | 1 | 0,2 | 1 |

P: nivel de significación estadística. CIR: crecimiento intrauterino retardado. DG: diabetes gestacional. DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta. RPM: rotura prematura de membranas. PP: parto pretérmino.

En resumen, el único efecto adverso estadísticamente asociado al tratamiento esteroideo, aunque de manera sutil, es el CIR ($p = 0,046$). Las malformaciones referidas consistieron en un caso de microcefalia y otro de hidrocefalia, detectadas ambas más allá de las 20 SEG. En los dos casos se procedió a la interrupción voluntaria del embarazo por incompatibilidad con la vida extrauterina, pero en ninguna de las situaciones las madres habían recibido tratamiento esteroideo.

DISCUSIÓN

De acuerdo con nuestros objetivos, en este trabajo hemos analizado el efecto de los corticoides como tratamiento de los AER en vistas a mejorar y definir la práctica clínica de la salud reproductiva. En primer lugar, hemos llevado a cabo la revisión sistemática de 54 artículos, publicados desde 1983 hasta 2018, que abordan el uso de los corticoides gestacionales en tres poblaciones distintas: mujeres con AER idiopáticos (13 artículos), mujeres con SAF obstétrico (20 artículos) y mujeres sometidas a FIV (21 artículos). Las escasas referencias bibliográficas disponibles, sumadas a la heterogeneidad de los estudios en términos de tamaño muestral, pauta terapéutica propuesta y características del grupo control (si es que lo había), son limitaciones importantes a la hora de extraer y unificar conclusiones, pero sí son suficientes para establecer una línea de trabajo.

En segundo lugar, hemos llevado a cabo un estudio de cohortes históricas sobre un tamaño muestral de 84 mujeres y 405 gestaciones, donde hemos comparado los efectos de una pauta de tratamiento basada en metilprednisolona a dosis bajas durante las primeras 12 semanas de embarazo (34 mujeres, 53 embarazos) con la no exposición a corticoides (50 mujeres, 352 embarazos), y hemos medido los resultados en términos de tipo de desenlace (favorable, si se conseguía parto de nacido vivo; o desfavorable, si el embarazo desembocaba en aborto o muerte fetal). Para terminar, hemos analizado las complicaciones gestacionales acontecidas durante el seguimiento de las pacientes para estudiar su posible asociación con la pauta esteroidea propuesta, como a continuación detallaremos.

Dentro de las características generales de la cohorte, cabe destacar que se trata de una población femenina envejecida (edad media materna de $39,94 \pm 5,45$ años) con una prevalencia de FRCV del 36,9%, entre los que el más frecuente es el tabaquismo (19,0%), y una prevalencia de enfermedades asociadas que potencialmente influyen en la tasa de éxito gestacional del 29,8%, siendo la más frecuente el hipotiroidismo (13,1%) (sin tener en cuenta el SAF). Estos tres factores condicionan el pronóstico gestacional, aunque no exista evidencia de que por sí mismos determinen esterilidad (ver Introducción).

En cuanto a la contribución de los corticoides en la mejora del desenlace gestacional, entendiendo esto como disminución de la tasa de aborto, como aumento de la tasa de parto o como ambas, los resultados descritos en la revisión sistemática de la literatura

no son homogéneos. Para empezar, parece que su administración es beneficiosa tanto en los casos de AER idiopáticos (60-62,65-67,73) como asociados a SAF (77,78,80-85,88,90,94,96), pero los resultados son ambiguos en el caso de las mujeres sometidas a FIV y no existen metaanálisis concluyentes al respecto (114,115).

Los resultados obtenidos en nuestra cohorte apoyan, como en la revisión sistemática de la literatura, el uso de la pauta propuesta de corticoides de manera global ($p < 0,0001$), en los casos de AER idiopáticos ($p < 0,0001$) y en los AER asociados a SAF ($p = 0,001$). Además, según nuestros resultados los corticoides también aumentan la tasa de éxito gestacional en el grupo sometido a TRAH ($p = 0,001$); esta discrepancia podría justificarse porque en nuestro análisis no tuvimos en cuenta solamente a las mujeres sometidas a FIV, sino también a inseminación artificial y ovodonación, y porque cinco de las pacientes sometidas a TRAH estaban diagnosticadas de SAF, con lo que han sido computables en ambos grupos y no es posible saber si el éxito se debe a la influencia de los corticoides sobre las TRAH o sobre el SAF de manera independiente.

Por último, hemos creído conveniente comparar la tasa de éxito gestacional sólo en las mujeres que han recibido tratamiento esteroideo en alguno de sus embarazos, en un intento de obtener resultados menos sesgados, al tratarse de las mismas mujeres en gestaciones diferentes: con y sin corticoides. Al comparar la historia obstétrica previa de estas pacientes con la posterior a la instauración del tratamiento esteroideo, los resultados siguen siendo muy favorables globalmente ($p < 0,0001$), en el grupo de AER idiopáticos ($p < 0,0001$), en el grupo de SAF obstétrico ($p = 0,037$) y en el grupo de TRAH ($p < 0,0001$), donde incluso aumentan su significación estadística. El menor tamaño muestral del grupo de SAF obstétrico influye en el nivel de significación estadística, a pesar de lo cual sigue siendo menor de 0,05.

De forma general, en las poblaciones estudiadas se ha visto que la administración de corticoides a dosis altas (≥ 20 mg/día de prednisona) y durante largos periodos de tiempo (más allá del primer trimestre del embarazo) se asocia a mayor morbilidad materno-fetal, principalmente CIR (80), preeclampsia (87), DG (87,91,93), HTAG (91,93), RPM (87) y PP (87,88,91), aunque en ningún caso se ha llegado a demostrar su teratogenicidad (64). No obstante, en el caso de la población sometida a FIV no se han comunicado complicaciones derivadas del tratamiento esteroideo en ninguno de los estudios publicados (74,75,97-115), y esto probablemente se deba bien a que las dosis eran más bajas, o bien a que se administraban durante cortos periodos de tiempo (habitualmente durante la estimulación ovárica, o incluso sólo peri-implantacionales), ya que los estudios dirigidos a las poblaciones de AER idiopáticos y SAF obstétrico cuyas pautas eran a dosis bajas y durante las primeras semanas de embarazo tampoco observaban efectos adversos secundarios a los corticoides (60,61,65,70,72,73,84,85,89,95).

Nuestra experiencia, por otra parte, se correlaciona con estos hallazgos de la literatura, dado que las tasas de malformaciones fetales, preeclampsia, DG, oligohidramnios, DPPNI, RPM, PP y muerte neonatal precoz han sido equiparables entre el grupo

expuesto y el no expuesto a corticoides ($p > 0,05$ en todos los casos, ver **Tabla 11**). La tasa de CIR ha sido la única relacionada con la administración de corticoides en nuestra cohorte, aunque su significación estadística está en el límite ($p = 0,046$) y, siendo del 3,8%, en ningún caso supera la tasa global de CIR en los países desarrollados, que oscila entre el 3 y el 10% (116,117,118).

En vistas a los resultados publicados hasta el momento, que no son concluyentes, y a los resultados de nuestra cohorte, alentadores tanto por aparente eficacia como por ausencia de efectos adversos, creemos necesaria la inversión en ensayos clínicos aleatorizados que finalmente permitan establecer protocolos de actuación estandarizados que incluyan tipos de fármacos, dosis y duración de los tratamientos recomendados ante los diferentes grupos de pacientes que sufren AER, puesto que se trata de situaciones delicadas y hoy en día el manejo de los mismos depende del criterio de cada profesional clínico, dificultando la comparación entre los casos.

CONCLUSIONES

- La revisión sistemática de la literatura apoya el uso de los corticoides a dosis bajas durante las primeras semanas de embarazo en las pacientes con AER precoces, asociados o no a SAF, mientras que su utilidad en pacientes sometidas a técnicas de FIV es controvertida.
- En nuestra cohorte, el uso de corticoides a dosis bajas (en combinación con otros tratamientos) aumenta la tasa de éxito gestacional de manera estadísticamente significativa en los tres grupos de pacientes analizados.
- El uso de corticoides a dosis bajas durante las primeras 12 semanas de embarazo en nuestra población de estudio no se asocia a efectos adversos materno-fetales más allá de las tasas de incidencia generales.
- Se requieren ensayos clínicos aleatorizados que demuestren la eficacia y la seguridad de los corticoides en cada grupo de pacientes con morbilidad obstétrica, estableciendo los tipos, las dosis y la duración de los tratamientos recomendados para cada uno por separado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stirrat GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *Lancet*. 1990; 336(8716): p. 673-5.
2. Tulandi T, Al-Fozan HM. Spontaneous abortion: Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. UpToDate Inc. 2017 Sep 23;(5439 Version 35.0).
3. Tulandi T, Al-Fozan HM. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. UpToDate Inc. 2017 Aug 16;(5437 Version 29.0).
4. Horne AW, Alexander CI. Recurrent miscarriage. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2005 Jan; 31(2): p. 103-7.
5. Duckitt K, Qureshi A. Recurrent miscarriage. *BMJ Clin Evid*. 2011 Feb; 2011: p. 1409.
6. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, et al. Nonvisualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2014 May; 29(5): p. 931-7.
7. Rubio C, Pehlivan T, Rodrigo L, Simón C, Remohi J, Pellicer A. Embryo aneuploidy screening for unexplained recurrent miscarriage: a minireview. *Am J Reprod Immunol*. 2005 Jan; 53(4): p. 159-65.
8. Jeve YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J Hum Reprod Sci*. 2014 Jul-Sep; 7(3): p. 159-69.
9. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*. 1998 Aug; 70(2): p. 246-52.
10. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Apr 17; 12(4): p. e0175708.
11. Sugiura-Ogasawara M. Recurrent pregnancy loss and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29(4): p. 489-97.
12. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010 Oct; 363(18): p. 1740-7.
13. Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb; 214(2): p. 225-34.
14. Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Branch DW, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2013 Dec; 100(2): p. 104-8.
15. Lin C, Xiang Y, Li J. The contribution of thyroid autoimmunity to miscarriage in euthyroid women. *Minerva Med*. 2016 Jun; 107(3): p. 173-81.

16. López-Tinoco C, Rodríguez-Mengual A, Lara-Barea A, Barcala J, Larrán L, Sáez-Benito A, et al. Impact of positive thyroid autoimmunity on pregnant women with subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 Mar; 65(3): p. 150-5.
17. De Carolis C, Perricone C, Perricone R. War and peace at the feto-placental front line: recurrent spontaneous abortion. *Isr Med Assoc J.* 2014 Oct; 16(10): p. 667-8.
18. Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, Pietropolli A, Piccione E, Di Simone N. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Dec; 66(6): p. 452-9.
19. He H, Jing S, Gong F, Tan YQ, Lu GX, Lin G. Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Apr; 55(2): p. 159-65.
20. Seungdamrong A. The Impact and Management of Subclinical Hypothyroidism for Improving Reproductive Outcomes such as Fertility and Miscarriage. *Semin Reprod Med.* 2016 Nov; 34(6): p. 331-6.
21. Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007 February 8; 5: p. 6.
22. Yoshii N, Hamatani T, Inagaki N, Hosaka T, Inoue O, Yamada M, et al. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013 May 11; 11: p. 37.
23. Matthiesen L, Kalkunte S, Sharma S. Multiple pregnancy failures: an immunological paradigm. *Am J Reprod Immunol.* 2012 Feb; 67(4): p. 334-40.
24. Mosimann B, Wagner M, Shehata H, Poon LC, Ford B, Nicolaides KH, et al. Natural killer cells and their activation status in normal pregnancy. *Int J Reprod Med.* 2013 Mar; 2013: p. 9068.
25. Feyaerts D, Kuret T, van Cranenbroek B, van der Zeeuw-Hingrez S, van der Heijden OW, van der Meer A, et al. Endometrial natural killer (NK) cells reveal a tissue-specific receptor repertoire. *Hum Reprod.* 2018 Feb; 1(11).
26. Meuleman T, Haasnoot GW, van Lith JM, Verduijn W, Bloemenkamp KW, Claas FH. Paternal HLA-C is a risk factor in unexplained recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Feb; 79(2).
27. Akhter A, Faridi RM, Das V, Pandey A, Naik S, Agrawal S. In vitro up-regulation of HLA-G using dexamethasone and hydrocortisone in first-trimester trophoblast cells of women experiencing recurrent miscarriage. *Tissue Antigens.* 2012 Aug; 80(2): p. 126-35.
28. Vesce F, Cagnazzo E, Giugliano E, Mossuto E, Marci R. The behaviour of the peripheral natural killer cells in the foetal growth restriction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014 Aug; 18(16): p. 2248-52.
29. Clark DA, Coulam CB, Daya S, Chaouat G. Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millenium: a critical analysis of inmune mechanisms and treatments. *Hum Reprod Update.* 2001 Sept-Oct; 7(5): p. 501-11.

30. Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2008 Apr; 23(4): p. 972-6.
31. Ozturk OG, Sahin G, Karacor ED, Kucukgoz U. Evaluation of KIR genes in recurrent miscarriage. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Sep; 29(9): p. 933-8.
32. Vargas RG, Bompeixe EP, França PP, Marques de Moraes M, da Graça Bicalho M. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor genes' association with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2009 Jul; 62(1): p. 34-43.
33. Faridi RM, Agrawal S. Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) and HLA-C allorecognition patterns implicative of dominant activation of natural killer cells contribute to recurrent miscarriages. *Hum Reprod.* 2011 Feb; 26(2): p. 491-7.
34. Williams Z. Inducing Tolerance to Pregnancy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20; 367(12): p. 1159-61.
35. Cobbold SP, Waldmann H. Regulatory Cells and Transplantation Tolerance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3: p. a015545.
36. Hall BM. CD4+CD25+ T Regulatory Cells in Transplantation Tolerance: 25 Years On. *Transplantation.* 2016 Dec; 100(12): p. 2533-2547.
37. Zhao H, Liao X, Kang Y. Tregs: where we are and what comes next? *Front Immunol.* 2017 Nov 24; 8: p. 1578.
38. Papp G, Boros P, Nakken B, Szodoray P, Zeher M. Regulatory immune cells and functions in autoimmunity and transplantation immunology. *Autoimmun Rev.* 2017 May; 16(5): p. 435-44.
39. D'Ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr; 13(9): p. 901-8.
40. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb; 4(2): p. 295-306.
41. Rodríguez-García V, Ioannou Y, Fernández-Nebro A, Isenberg DA, Giles IP. Examining the prevalence of non-criteria anti-phospholipid antibodies in patients with anti-phospholipid syndrome: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Nov; 54(11): p. 2042-50.
42. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen J, van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Apr 1; 142(7): p. 829-34.

43. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991 Oct 8; 41(3): p. 179-86.
44. Meroni PL, Tedesco F, Locati M, Vecchi A, Di Simone N, Acaia B, et al. Anti-phospholipid antibody mediated fetal loss: still an open question from a pathogenic point of view. *Lupus.* 2010 Apr; 19(4): p. 453-6.
45. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jun; 7(6): p. 330-9.
46. Tincani A, Cavazzana I, Ziglioli T, Lojcono A, De Angelis V, Meroni PL. Complement activation and pregnancy failure. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Dec; 39(3): p. 153-9.
47. Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliandro D, De Carolis CS, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan; 43(1): p. 140-50.
48. Di Simone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, Shi T, et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar; 64(3): p. 462-7.
49. Di Simone N, Castellani R, Caliandro D, Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril.* 2002 Apr; 77(4): p. 805-11.
50. Di Simone N, Di Nicuolo F, D'Ippolito S, Castellani R, Tersigni C, Caruso A, et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod.* 2010 Aug 1; 83(2): p. 212-9.
51. Staub HL, Dal Ben ER, Bauer ME. The antiphospholipid syndrome and Tregs. *Autoimmun Rev.* 2014 Jun; 13(6): p. 697-8.
52. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado MJ, Latino JO, et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thromb Haemost.* 2018 Apr; 118(4): p. 639-46.
53. Erkan D, Willis R, Murthy VL, Basra G, Vega J, Ruiz-Limón P, et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun; 73(6): p. 1176-80.
54. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2015 Jun; 14(6): p. 498-502.

55. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-García E, Lliso G, Khamashta MA, Cuadrado MJ. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb; 214(2): p. 273.e1-e8.
56. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimm Rev*. 2016 Mar; 15(3): p. 226-35.
57. Lockwood CJ, Lockshin MD. Management of antiphospholipid syndrome in pregnant and postpartum women. UpToDate Inc. 2017 Sep 13;(6813 Version 43.0).
58. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 21; 11:CD000112.
59. Hutton B, Sharma R, Fergusson D, Tinmouth A, Herbert P, Jamieson J, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG*. 2007 Feb; 114(2): p. 134-42.
60. Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Zou GM, Abuaf N, Robert A, Johanet C, et al. Habitual abortions in 678 healthy patients: investigation and prevention. *Hum Reprod*. 1999 Aug; 14(8): p. 2106-9.
61. Ogasawara M, Aoki K. Successful uterine steroid therapy in a case with a history of ten miscarriages. *AJRI*. 2000 Oct; 44(4): p. 253-5.
62. Quenby S, Farquharson R, Young M, Vince G. Successful pregnancy outcome following 19 consecutive miscarriages: case report. *Hum Reprod*. 2003 Dec; 18(12): p. 2562-4.
63. Quenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, Vince G. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2005 Oct; 84(4): p. 980-4.
64. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol*. 2004 Jan-Feb; 18(1): p. 93-101.
65. Tempfer CB, Kurz C, Bentz EK, Unfried G, Walch K, Czizek U, et al. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertil Steril*. 2006 Jul; 86(1): p. 145-8.
66. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Rafaiey AAA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Jul; 278(1): p. 33-8.
67. Lash GE, Bulmer JN, Innes BA, Drury JA, Robson SC, Quenby S. Prednisolone treatment reduces endometrial spiral artery development in women with recurrent miscarriage. *Angiogenesis*. 2011 Dec; 14(4): p. 523-32.
68. Lunghi L, Pavan B, Biondi C, Paolillo R, Valerio A, Vesce F, et al. Use of glucocorticoids in pregnancy. *Curr Pharm Des*. 2010; 16(32): p. 3616-37.

69. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury J, Quenby S. Prednisolone Trial: study protocol for a randomised controlled trial of prednisolone for women with idiopathic recurrent miscarriage and raised levels of uterine natural killer (uNK) cells in the endometrium. *Trials*. 2009 Nov 10; 10: p. 102-8.
70. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury JA, Small R, Quenby S. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Hum Reprod*. 2013 Apr 12; 28(7).
71. Dan S, Wei W, Yichao S, Hongbo C, Shenmin Y, Jiexiong W, et al. Effect of Prednisolone Administration on Patients with Unexplained Recurrent Miscarriage and in Routine Intracytoplasmic Sperm Injection: A Meta-Analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Jul; 74(1): p. 89-97.
72. Vesce F, Giugliano E, Cagnazzo E, Mossuto E, Marci R. Low dose of Betamethasone throughout the whole course of pregnancy and fetal growth: a clinical study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(4): p. 593-8.
73. Gomaa MF, Elkholy AG, El-Said MM, Abdel-Salam NE. Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. A double-blind placebo randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Oct; 290(4): p. 757-62.
74. Ubaldi F, Rienzi L, Ferrero S, Anniballo R, Iacobelli M, Corbellis L, et al. Low dose prednisolone administration in routine ICSI patients does not improve pregnancy and implantation rates. *Hum Reprod*. 2002 Jun; 17(6): p. 1544-7.
75. Duvan CI, Ozmen B, Satioglu H, Atabekoglu CS, Berker B. Does addition of low-dose aspirin and/or steroid as a standard treatment in nonselected intracytoplasmic sperm injection cycles improve in vitro fertilization success? A randomized, prospective, placebo-controlled study. *J Assist Reprod Genet*. 2006 Jan; 23(1): p. 15-21.
76. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant, "Antithromboplastin". *Acta Med Scand*. 1975 Mar; 197(3): p. 153-9.
77. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet*. 1983 Jun 18; 1(8338): p. 1361-3.
78. Branch W, Scott JR, Kochenour NK, Hershegold E. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med*. 1985; 313(21): p. 1322-6.
79. Frampton G, Cameron JS, Thom M, Jones S, Raftery M. Successful removal of anti-phospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low-dose prednisolone. *Lancet*. 1987 Oct 31; 2(8566): p. 1023-4.
80. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Feb; 160(2): p. 139-43.

81. Semprini AE, Vucetich A, Garbo S, Agostoni S, Pardi G. Effect of prednisone and heparin treatment in 14 patients with poor reproductive efficiency related to lupus anticoagulant. *Fetal Ther.* 1989; 4 Suppl 1: p. 73-6.
82. Hasegawa I, Takakuwa K, Goto S, Yamada K, Sekizuka N, Kanazawa K, et al. Effectiveness of prednisolone/aspirin therapy for recurrent aborters with antiphospholipid antibody. *Hum Reprod.* 1992 Feb; 7(2): p. 203-7.
83. Silveira LH, Hubble CL, Jara LJ, Saway S, Martínez-Osuna P, Seleznick MJ, et al. Prevention of anticardiolipin antibody-related pregnancy losses with prednisone and aspirin. *Am J Med.* 1992 Oct; 93(4): p. 403-11.
84. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct; 80(4): p. 614-20.
85. Passaleva A, Massai G, D'Elios MM, Livi C, Abbate R. Prevention of miscarriage in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity.* 1992; 14(2): p. 121-5.
86. Kwak JY, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Beer AE. Reproductive outcome in women with recurrent spontaneous abortions of alloimmune and autoimmune causes: preconception versus postconception treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Jun; 166(6): p. 1787-98.
87. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch W, Plouffe L. Repeated fetal loss associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 May; 166(5): p. 1318-23.
88. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Dec; 169(6): p. 1411-7.
89. Marco P, Lucas J, Alonso A, Pérez Vázquez J, Fernández P, Victoria C, et al. Antiphospholipid antibodies in women with habitual abortions. Treatment with prednisone and acetylsalicylic acid during pregnancy. *Sangre (Barc).* 1995 Oct; 40(5): p. 389-92.
90. Harger HJ, Laifer SA, Bontempo FA, Senich LA, Church C. Low-dose aspirin and prednisone treatment of pregnancy loss caused by lupus anticoagulants. *J Perinatol.* 1995 Nov-Dec; 15(6): p. 463-9.
91. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Knox Ritchie JW, Farewell V, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med.* 1997 Jul 17; 337(3): p. 148-53.
92. Silver RM, Branch DW, Scott JR. Prednisone and Aspirin in Women with Recurrent Fetal Loss. *N Engl J Med.* 1997; 337(22): p. 1629-30.
93. Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H, Menghini S, Di Pierro G, Cesa F, et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies:

- a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol.* 2001 Mar; 45(3): p. 174-9.
94. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood.* 2011 Jun; 117(25): p. 6948-51.
 95. Han AR, Ahn H, Vu P, Park JC, Gilman-Sachs A, Beaman K, et al. Obstetrical outcome of anti-inflammatory and anticoagulation therapy in women with recurrent pregnancy loss or unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol.* 2012 Nov; 68(5): p. 418-27.
 96. Mekinian A, Alijotas-Reig J, Carrat F, Costedoat-Chalumeau N, Ruffatti A, Lazzaroni MG, et al. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimm Rev.* 2017 Jul; 16(7): p. 730-4.
 97. Kemeter P, Feichtinger W. Prednisolone supplementation to Clomid and/or gonadotrophin stimulation for in-vitro fertilization--a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 1986 Nov; 1(7): p. 411-4.
 98. Cohen J, Malter H, Elsner C, Kort H, Massey J, Mayer MP. Immunosuppression supports implantation of zona pellucida dissected human embryos. *Fertil Steril.* 1990 Apr; 53(4): p. 662-5.
 99. Polak de Fried E, Blanco L, Lancuba S, Asch RH. Improvement of clinical pregnancy rate and implantation rate of in-vitro fertilization-embryo transfer patients by using methylprednisolone. *Hum Reprod.* 1993 Mar; 8(3): p. 393-5.
 100. Lee KA, Koo JJ, Yoon TK, Do BR, Ko JJ, Cha KY. Immunosuppression by corticosteroids has no effect on the pregnancy rate in routine in-vitro fertilization/embryo transfer patients. *Hum Reprod.* 1994 Oct; 9(10): p. 1832-5.
 101. Catt JW, Ryan JP, Saunders DM, O'Neill C. Short-term corticosteroid treatment does not improve implantation for embryos derived from subzonal insertion sperm. *Fertil Steril.* 1994 Mar; 61(3): p. 565-6.
 102. Moffitt D, Queenan JT, Veeck LL, Schoolcraft W, Miller CE, Muasher SJ. Low-dose glucocorticoids after in vitro fertilization and embryo transfer have no significant effect on pregnancy rate. *Fertil Steril.* 1995 Mar; 63(3): p. 571-7.
 103. Bider D, Amoday I, Yonesh M, Yemini Z, Mashlach S, Dor J. Glucocorticoid administration during transfer of frozen-thawed embryos: a prospective, randomized study. *Fertil Steril.* 1996 Jul; 66(1): p. 154-6.
 104. Ando T, Suganuma N, Furuhashi M, Asada Y, Kondo I, Tomoda Y. Successful glucocorticoid treatment for patients with abnormal autoimmunity on in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 1996 Nov; 13(10): p. 776-81.
 105. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Lessing JB. Prevention of early pregnancy loss in autoantibody seropositive women. *Lancet.* 1998 Jan 3; 351(9095): p. 34-5.

106. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Yaron Y, Daniel Y, Schwartz T, et al. Prednisone and aspirin improve pregnancy rate in patients with reproductive failure and autoimmune antibodies: a prospective study. *AJRI*. 2000 Jan; 43(1): p. 36-40.
107. Hasegawa I, Yamamoto Y, Suzuki M, Murakawa H, Kurabayashi T, Takakuwa K, et al. Prednisolone plus low-dose aspirin improves the implantation rate in women with autoimmune conditions who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998 Dec; 70(6): p. 1044-8.
108. Taniguchi F. Results of prednisolone given to improve the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in women with antinuclear antibodies. *J Reprod Med*. 2005 Jun; 50(6): p. 383-8.
109. Revelli A, Dolfin E, Gennarelli G, Lantieri T, Massobrio M, Holte JG, et al. Low-dose acetylsalicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study. *Fertil Steril*. 2008 Nov; 90(5): p. 1685-91.
110. Krigstein M, Sacks G. Prednisolone for repeated implantation failure associated with high natural killer cell levels. *J Obstet Gynaecol*. 2012 Aug; 32: p. 518-9.
111. Siristatidis C, Chrelias C, Creatsa M, Varounis C, Vrachnis N, Iliodromiti Z, et al. Addition of prednisolone and heparin in patients with failed IVF/ICScycles: a preliminary report of a clinical trial. *Hum Fertil (Camb)*. 2013 Sep; 16(3): p. 207-10.
112. Nyborg KM, Kolte AM, Larsen EC, Christiansen OB. Immunomodulatory treatment with intravenous immunoglobulin and prednisone in patients with recurrent miscarriage and implantation failure after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2014 Dec; 102(6): p. 1650-5.
113. Motteram C, Vollenhoven B, Hope N, Osianlis T, Rombatus LJ. Live birth rates after combined adjuvant therapy in IVF-ICSI cycles: a matched case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2015 Apr; 30(4): p. 340-8.
114. Boomsma CM, Keay SD, Macklon NS. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13; 6:CD005996.
115. Kalampokas T, Pandian Z, Keay SD, Bhattacharya S. Glucocorticoid supplementation during ovarian stimulation for IVF or ICSI. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 27; 3:CD004752.
116. Gómez-Roig MD, García-Algar O. Restricted intrauterine growth: a problem of definition or content? *An Pediatr (Barc)*. 2011 Sep; 75(3): p. 157-60.
117. Mandy GT. Infants with fetal (intrauterine) growth restriction. UpToDate Inc. 2018 Feb;(5062 Version 34.0).
118. Serrano JJ, de la Torre AJ, Muñoz MD, Arjona JE. Incidence and epidemiologic characteristics of intrauterine growth restriction (IUGR) in Hospital Universitario Reina Sofía. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2009 Nov-Dec; 36(6): p. 209-14.

119. Turi A, Giannubilo SR, Zanconi S, Mascetti A, Tranquilli AL. Preconception steroid treatment in infertile women with antithyroid autoimmunity undergoing ovarian stimulation and intrauterine insemination: a double-blind, randomized, prospective cohort study. *Clin Ther.* 2010 Dec; 32(14): p. 2415-21.
120. Revelli A, Casano S, Delle Piane L, Grassi G, Gennarelli G, Guidetti D, et al. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009 Nov 27; 7: p. 137-42.
121. Shohayeb A, Demerdash T. *Hum Reprod.* Effect of corticosteroids in hypothyroid patients with antithyroid antibodies on IVF outcome. 2005; 20 (Suppl 1): p. 19.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincera gratitud a los profesionales que se han visto envueltos en guiarme y tutorizarme en mi primer trabajo científico: a Víctor Manuel Martínez Taboada, por brindarme la oportunidad de aprender sobre el método científico y, más importante, por su visión crítica sobre cómo lo iba haciendo; a Marcos López Hoyos, por su disponibilidad y buena disposición, que no son lo mismo, a ayudarme con los conceptos más complejos de la revisión de la literatura; y a Leyre Riancho Zarrabeitia, por su gran apoyo en las trincheras, enseñándome a recoger datos, a transcribirlos y a analizarlos estadísticamente. Gracias también a Pedro Muñoz y José Antonio Riancho Moral por sus aportaciones sobre estadística, aunque no haya tenido la oportunidad de colaborar con ellos directamente, y a Carlos Armiñanzas Castillo, por haberme resuelto dudas puntuales sin hacer que parecieran absurdas. Y por último, aunque no menos importante, gracias a las personas de mi círculo más cercano por escucharme en mi frustración y en mi motivación, principalmente a Noelia Ibáñez Martínez, Adriana Cavada Bustamante y, cómo no, Álvaro López Gutiérrez.

ANEXO I. Tablas resumen de la revisión sistemática de la literatura

Tabla 12. Estudios incluidos en la revisión sistemática sobre el uso de corticoides en los abortos de repetición idiopáticos.

| Autor y año | Tipo de estudio | Población a estudio | N | Intervención terapéutica realizada | Resultados | Complicaciones del tratamiento | Comentarios |
|-----------------------------------|--------------------------------|---|-------------------------------|---|---|---|---|
| Reznikoff et al (60) 1999 | Ensayo clínico no aleatorizado | ≥ 3 AER previos +/- AAF/ANA/ATA | 214 | 20 mg/día prednisona + 100 mg/día AAS | ↑ tasa éxito gestacional un 16,1% frente a AAS sola si AAF - ($p < 0,01$) | Ninguna | Tasa nacimientos similar en caso de AAF positivos |
| Ogasawara y Aoki (61) 2000 | Ensayo clínico no aleatorizado | 10 AER idiopáticos previos | 1 | 8 mg metilprednisolona intrauterina preovulatoria + 40 mg/día AAS | ↑ tasa éxito gestacional un 100% | Ninguna | Embarazo tras la 4ª infusión esteroides |
| Quenby et al (62) 2003 | Ensayo clínico no aleatorizado | 19 AER idiopáticos previos | 1 | 20 mg/día prednisolona preconcepcional 6 meses y hasta 5ª SEG | ↑ tasa éxito gestacional un 100% | CIR + oligohidramnios + PP (100%) | No otras complicaciones perinatales |
| Gur et al (64) 2004 | Estudio de cohortes | Exposición a corticoides durante embarazo | 311 expuestas y 790 controles | Variable exposición (no recogida en casos de AER) | Corticoides no son teratógenos | ↑ tasas aborto ($p = 0,013$) y PP ($p < 0,001$) ↓ SEG y peso al nacimiento ($p < 0,001$) | Sólo el 1,5% de los casos expuestos fue por AER |
| Quenby et al (63) 2005 | Ensayo clínico no aleatorizado | AER idiopáticos | 103 (18 controles) | 20 mg/día prednisolona x 21 días | ↑ uNK en AER idiopáticos ($p = 0,008$) ↓ uNK tras tratamiento ($p = 0,0004$) | Ninguna | Niveles uNK no se normalizaron (> 5%) Ausencia de resultados obstétricos |
| Tempfer et al (65) 2006 | Ensayo clínico no aleatorizado | ≥ 3 AER idiopáticos | 132 | 1) 20 mg/día prednisona + 100 mg/día AAS + 20 mg/día progesterona + 2,5 mg/día folato 2) 2,5 mg/día folato | ↑ tasa éxito gestacional en un 42% en grupo 1 ($p = 0,04$) | Similares en ambos grupos | Progesterona sólo durante primeras 12 SEG |

| Autor y año | Tipo de estudio | Población a estudio | N | Intervención terapéutica realizada | Resultados | Complicaciones del tratamiento | Comentarios |
|------------------------------|---|--------------------------------|---|---|---|--------------------------------|--|
| Fawzy et al (66) 2008 | Ensayo clínico aleatorizado simple ciego controlado | ≥ 3 AER idiopáticos | 170 | 1) 20 mg/día enoxaparina 2) 20 mg/día prednisona + 75 mg/día AAS + 20 mg/día progesterona hasta 12 SEG 3) Placebo | ↑ tasa éxito gestacional en un 34,8% frente a placebo (p < 0,05) No diferencias entre grupos 1 y 2 | Similares entre grupos | Todas recibieron suplementos de ácido fólico y calcio |
| Lash et al (67) 2011 | Ensayo clínico no aleatorizado | ≥ 3 AER idiopáticos + > 5% uNK | 18 | 20 mg/día prednisolona x 21 días seguidos de descenso gradual | ↑ tasa éxito gestacional un 27,8% | Ninguna | Llegaron a parto el 55,6% de las pacientes que concibieron |
| Tang et al (70) 2013 | Ensayo clínico aleatorizado triple ciego controlado | AER + > 5% uNK | 40 | 1) 20 mg/día prednisolona en pauta descendente x 8 sem. 2) Placebo | No diferencias en tasa éxito gestacional | Ninguna | Variable momento de inicio del tratamiento |
| Vesce et al (72) 2014 | Ensayo clínico no aleatorizado | ≥ 2 AER | 320 (160 controles) | 1) 0,5 mg/día betametasona desde 6 SEG hasta parto 2) Placebo | No diferencias en parámetros biométricos de los recién nacidos | Ninguna | No comparan resultados obstétricos (éxito gestacional) |
| Gomaa et al (73) 2014 | Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado | ≥ 2 AER idiopáticos | 160 | 1) 5 mg/día prednisolona + 10.000 U/día HBPM + 81 mg/día AAS 2) 10.000 U/día HBPM + 81 mg/día AAS | ↓ pNK CD16+ en grupo 1 (p < 0,05) ↑ tasa éxito gestacional en 61,1% en grupo 1 | Ninguna | Monitorización de pNK no predijo el desenlace Éxito gestacional = embarazo ≥ 20 SEG, no parto |
| Dan et al (71) 2015 | Metaanálisis | AER idiopáticos | Estudios de Tang et al (69,70) y Gomaa et al (73) | Las respectivas de cada estudio | Prednisolona mejora pronóstico gestacional en AER idiopáticos | Ninguna | Incluye otros dos artículos del uso de corticoides en FIV |

N: número de pacientes incluidas. AER: abortos espontáneos recurrentes. AAS: ácido acetilsalicílico. HBPM: heparina de bajo peso molecular. IGIV: inmunoglobulinas intravenosas. SAF: síndrome antifosfolípido. AAF: anticuerpos antifosfolípido. aCL: anticuerpos anticardiolipina. AL: anticoagulante lúpico. TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada. uNK: natural killer uterinas. pNK: natural killer periféricas. CIR: crecimiento intrauterino retardado. PP: parto pretérmino. SEG: semanas de edad gestacional. FR: factor de riesgo.

Tabla 13. Estudios incluidos en la revisión sistemática sobre el uso de corticoides en los abortos de repetición asociados a síndrome antifosfolípido.

| Autor y año | Tipo de estudio | Población a estudio | N | Intervención terapéutica realizada | Resultados | Complicaciones del tratamiento | Comentarios |
|---------------------------------|--------------------------------|--|----|--|--|---|---|
| Lubbe et al (77) 1983 | Ensayo clínico no aleatorizado | AL confirmado + AER previos | 6 | 40-60 mg/día prednisona + 75 mg/día AAS | ↑ tasa éxito gestacional un 83,3% | 1 preeclampsia (20%) 1 PP (20%) | Resultados correlacionados con normalización del TTPA |
| Branch et al (78) (1985) | Ensayo clínico no aleatorizado | AL confirmado + AER previos | 8 | 40-50 mg/día prednisona + 81 mg/día AAS | ↑ tasa éxito gestacional un 59,3% | 3 CIR (60%) 5 preeclampsias + PP (100%) | Resultados NO correlacionados con TTPA |
| Frampton et al (79) 1987 | Ensayo clínico no aleatorizado | AAF + 10 AER previos | 1 | 20 mg/día prednisolona + 900 mg/sem. AAS + 300 mg/día dipiridamol + plasmaféresis | ↑ tasa éxito gestacional un 100% | Ninguna | |
| Lockshin et al (80) 1989 | Ensayo clínico no aleatorizado | Embarazadas con > 40 U/mL aCL IgG | 21 | 1) No tratamiento 2) 80 mg/día AAS 3) 80 mg/día AAS + 30 mg/día prednisona 4) 60 mg/día prednisona | ↑ tasa éxito gestacional un 32% en grupos 1 y 2 vs. 3 y 4 (p ≈ 0,01) | CIR sólo en las tratadas con corticoide (sin especificar cuántos casos) | No diferencias en tasa de aborto entre grupos 1 y 2 |
| Semprini et al (81) 1989 | Ensayo clínico no aleatorizado | AL + 1 muerte fetal | 14 | Prednisona + HBPM (no especifican dosis) | ↑ tasa éxito gestacional en 78,12% | 3 CIR (33,3%) | Mejor pronóstico a pesar de menor peso medio y menor edad gestacional al nacimiento |
| Hasegawa et al (82) 1992 | Ensayo clínico no aleatorizado | SAF + ≥ 2 AER previos | 29 | 40 mg/día prednisolona + 81 mg/día AAS | ↑ tasa éxito gestacional en 68% (p < 0,01) | 4 CIR (30,8%) | |
| Silveira et al (83) 1992 | Ensayo clínico no aleatorizado | aCL + AER previos | 11 | 40 mg/día prednisolona + 81 mg/día AAS | ↑ tasa éxito gestacional un 84,4% | 1 CIR (8,3%) 1 preeclampsia (8,3%) 4 PP (33,3%) | |
| Branch et al (84) 1992 | Ensayo clínico no aleatorizado | SAF bajo tratamiento durante gestación | 54 | 1) 40 mg/día prednisona + 81 mg/día AAS 2) 10.000-20.000 U/día HBPM + 81 mg/día AAS 3) 40 mg/día prednisona + 10.000-20.000 U/día de HBPM + 81 mg/día AAS 4) Otras o IGIV | ↑ tasa éxito gestacional global un 47% (p < 0,001) | Similares a tasas globales sin tratamiento | No hubo diferencias significativas entre los grupos, sólo entre la historia obstétrica previa y bajo tratamiento de cada paciente |

| Autor y año | Tipo de estudio | Población a estudio | N | Intervención terapéutica realizada | Resultados | Complicaciones del tratamiento | Comentarios |
|----------------------------------|--------------------------------|---------------------|-----|---|---|---|--|
| Passaleva et al (85) 1992 | Ensayo clínico no aleatorizado | AAF + AER previos | 22 | 1) 20 mg/día fluocortolona x5 veces/semana + 100 mg/día AAS 2) No tratamiento | ↑ tasa éxito gestacional un 70,9% en grupo 1 | Ninguna | Las dos pacientes sin nacido vivo del grupo 1 comenzaron el tratamiento en el tercer mes de embarazo |
| Kwak et al (86) 1992 | Ensayo clínico no aleatorizado | AAF + AER previos | 94 | 1) 10 mg/día prednisona + 10.000 U/día HBPM + 80 mg/día AAS preconcepcional 2) Ídem post-concepcional 3) No tratamiento | Tasa éxito gestacional grupo 1 (73,8%) ≈ tasa global (84,2%) y > grupo 2 (44,1%) (p < 0,05) y grupo 3 (11,1%) (p < 0,00001) | Bajo peso al nacer | No aportan análisis estadístico de complicaciones |
| Cowchock et al (87) 1992 | Ensayo clínico aleatorizado | SAF obstétrico | 20 | 1) 40 mg/día prednisona + 80 mg/día AAS 2) 17.000 U/día HBPM + 80 mg/día AAS | Tasa éxito gestacional 75% ambos grupos | ↑ significativo frecuencia preeclampsia, DG, RPM y PP en grupo 1 | |
| Silver et al (88) 1993 | Ensayo clínico aleatorizado | AAF + AER previos | 34 | 1) 20 mg/día prednisona + 81 mg/día AAS 2) 81 mg/día AAS | ↑ tasa éxito gestacional global un 70% | ↑ frecuencia PP grupo 1 (p = 0,003) | Identificaron prednisona como FR independiente de PP (p = 0,0016) |
| Marco et al (89) 1995 | Ensayo clínico no aleatorizado | AAF + ≥ 2 AER | 14 | 20 mg/día prednisona + 125 mg/día AAS | ↑ tasa éxito gestacional un 75,5% | Ninguna | |
| Harger et al (90) 1995 | Ensayo clínico no aleatorizado | AL + ≥ 2 AER | 21 | 20 mg/día de media de prednisona + AAS dosis bajas | ↑ tasa éxito gestacional un 72% | 4 CIR (14,3%) 6 HTAG (21,4%) 3 RPM (10,7%) 13 PP (65%) | Pauta de tratamiento variable |
| Laskin et al (91) 1997 | Ensayo clínico aleatorizado | AAF + ≥ 2 AER | 202 | 1) 0,8 mg/kg/día prednisona + 100 mg/día AAS 2) Placebo | No diferencias en tasa éxito gestacional (p = 0,19) | ↑ frecuencia HTAG (p = 0,05), DG (p = 0,02) y PP (p < 0,001) en grupo 1 | |
| Vaquero et al (93) 2001 | Ensayo clínico no aleatorizado | SAF + ≥ AER previos | 82 | 1) 15-20 mg/día prednisona + 100 mg/día AAS 2) 1 g/Kg/mes IGIV hasta 32 SEG | No diferencias en tasa éxito gestacional | ↑ HTAG y DG en grupo 1 (p < 0,05) | |

| Autor y año | Tipo de estudio | Población a estudio | N | Intervención terapéutica realizada | Resultados | Complicaciones del tratamiento | Comentarios |
|---------------------------------|--|---|-------------------------|---|--|---|--|
| Bramham et al (94) 2011 | Ensayo clínico no aleatorizado | SAF obstétrico refractario | 18 | Tratamiento anticoagulante estándar (HBPM + AAS) + 10 mg/día prednisolona hasta 14 SEG | ↑ tasa éxito gestacional un 57% (p < 0,05) | 5 CIR (21,4%) 2 preeclampsia (8,7%) 2 PP (8,7%) | 8 (57%) embarazos sin complicaciones |
| Han et al (95) 2012 | Estudio de cohortes históricas | Autoinmunidad +/- trombofilia + AER previos + nacimiento tras terapia anticoagulante y antiinflamatoria | 72 | 10 mg/día prednisona + HBPM ajustada al peso + 81 mg/día AAS +/- 800 mg/Kg IGIV | No ↑ de complicaciones fetales ni maternas | Ninguna | Todas tenían filiada al menos una alteración inmunológica o predisposición a trombofilia |
| Mekinian et al (96) 2017 | Estudio de casos y controles multicéntrico | SAF obstétrico refractario | 49 (8 centros europeos) | AAS + HBPM +/- corticoides +/- hidroxicloroquina | Asociar corticoides ↑ tasa embarazo (p = 0,04) y ↓ tasa de aborto (p < 0,001) | Asociar corticoides ↓ tasa preeclampsia (p ≈ 0,01) | Sólo los corticoides han sido asociados con nacidos vivos |
| Ruffatti et al (52) 2018 | Estudio de cohortes históricas multicéntrico | SAF de alto riesgo | 194 | 1) 10-20 mg/día prednisona +/- 200-400 mg/día hidroxicloroquina 2) 2 g/kg/mes IVIG +/- plasmaféresis | ↑ tasa éxito gestacional grupo 2 Grupo 1, ↑ tasa éxito gestacional y ↓ tasa complicaciones con hidroxicloroquina sola | No recogidas | |

N: número de pacientes o de estudios incluidos. AER: abortos espontáneos recurrentes. AAS: ácido acetilsalicílico. HBPM: heparina de bajo peso molecular. IGIV: inmunoglobulinas intravenosas. SAF: síndrome antifosfolípido. AAF: anticuerpos antifosfolípido. aCL: anticuerpos anticardiolipina. AL: anticoagulante lúpico. TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada. uNK: natural killer uterinas. pNK: natural killer periféricas. PP: parto pretérmino. CIR: crecimiento intrauterino retardado. RPM: rotura prematura de membranas. DG: diabetes gestacional. HTAG: hipertensión arterial gestacional. SEG: semanas de edad gestacional. FR: factor de riesgo.

Tabla 14. Estudios incluidos en la revisión sistemática sobre el uso de corticoides en las técnicas de fecundación *in vitro* fallidas.

| Autor y año | Tipo de estudio | Población a estudio | N | Intervención terapéutica realizada | Resultados | Complicaciones del tratamiento | Comentarios |
|--|--------------------------------|--|-----|---|---|--------------------------------|---|
| Kemeter y Feichtinger (97) 1986 | Ensayo clínico aleatorizado | Mujeres sometidas a FIV-TE | 146 | 1) 7,5 mg/día prednisona + estimulación ovárica 2) Estimulación ovárica | ↑ tasa embarazo un 13,7% en grupo 1 (p < 0,05) | Ninguna | La estimulación ovárica se realizó con clomifeno y/o gonadotropinas |
| Cohen et al (98) 1990 | Ensayo clínico no aleatorizado | Mujeres sometidas a FIV-TE | 32 | 1) 16 mg/día metilprednisolona los 4 días posteriores a la extracción de ovocitos 2) Terapia estándar FIV | ↑ tasa embarazo un 32% ↑ tasa implantación un 21% | Ninguna | Se añadieron 2g de tetraciclinas en grupo 1 |
| Polak de Fried et al (99) 1993 | Ensayo clínico no aleatorizado | Mujeres sometidas a FIV-TE por factor tubárico | 56 | 1) 60 mg/día metilprednisolona x 4 días 2) Terapia estándar FIV en 1º ciclo y pauta esteroides en 2º ciclo | ↑ tasas embarazo, implantación y nacimiento en ciclos con esteroides (p < 0,01) | Ninguna | |
| Lee et al (100) 1994 | Ensayo clínico no aleatorizado | Mujeres < 40 años sometidas a FIV-TE por factor tubárico | 175 | 1) 16 mg/día metilprednisolona x 4 días 2) 60 mg/día metilprednisolona x 4 días 3) Terapia estándar FIV | No diferencias en tasas aborto ni embarazo | Ninguna | |
| Catt et al (101) 1994 | Ensayo clínico no aleatorizado | Mujeres sometidas a FIV-SUZI por factor masculino | 111 | 1) 16 mg/día metilprednisolona x 4 días 2) Terapia estándar FIV | No diferencias en tasas aborto ni embarazo | Ninguna | |
| Moffitt et al (102) 1995 | Ensayo clínico aleatorizado | Mujeres sometidas a FIV-TE | 267 | 1) 16 mg/día metilprednisolona + 1 g/día tetraciclinas x 4 días 2) 1 g/día tetraciclinas x 4 días | No diferencias en tasas aborto ni embarazo | Ninguna | |
| Bider et al (103) 1996 | Ensayo clínico aleatorizado | Mujeres sometidas a FIV-TE por factor tubárico | 99 | 1) 0,5 mg/día dexametasona x 6 veces 2) Terapia estándar FIV | No diferencias en tasas aborto ni embarazo | Ninguna | |

| Autor y año | Tipo de estudio | Población a estudio | N | Intervención terapéutica realizada | Resultados | Complicaciones del tratamiento | Comentarios |
|----------------------------------|--------------------------------|--|-----|--|--|--------------------------------|--|
| Ando et al (104) 1996 | Ensayo clínico aleatorizado | Mujeres sometidas a FIV-TE | 112 | 1) 5 mg/día metilprednisolona durante los ciclos de FIV 2) Terapia estándar FIV + 81 mg/día AAS en los casos de positividad a AL | ↑ tasa embarazo un 25,1% ↑ tasa implantación un 9,4% ↑ tasa nacimiento un 15,2% | Ninguna | Beneficio con corticoides sólo en las mujeres con ANA, anti-ADN y/o AL (p < 0,05) |
| Geva et al (105) 1998 | Ensayo clínico aleatorizado | Mujeres con ANA, anti-DNA, aCL y/o AL sometidas a FIV-TE | 42 | 1) 10 mg/día prednisona + 100 mg/día AAS 2) Terapia estándar FIV | ↑ tasa embarazo un 42% (p = 0,002) | Ninguna | |
| Hasegawa et al (107) 1998 | Ensayo clínico no aleatorizado | Mujeres sometidas a FIV-TE | 307 | 10 mg/día metilprednisolona + 81 mg/día AAS a las pacientes con AAF y/o ANA | ↑ tasa embarazo un 25,8% ↑ tasa implantación un 13,5% | Ninguna | Sólo incluyen a mujeres con ANA+ y AAF- y comparan las tasas previas de este grupo |
| Geva et al (106) 2000 | Ensayo clínico no aleatorizado | Mujeres con ANA, anti-DNA, aCL y/o AL sometidas a FIV-TE | 52 | 10 mg/día prednisona + 100 mg/día AAS | No diferencias significativas en tasa embarazo con respecto a su anterior estudio (p = 0,06) | Ninguna | |
| Ubaldi et al (74) 2002 | Ensayo clínico aleatorizado | Mujeres sometidas a FIV-ICSI | 313 | 1) 10 mg/día de prednisolona x 4 semanas 2) Terapia habitual FIV | No diferencias en tasas embarazo ni implantación | Ninguna | |
| Taniguchi (108) 2005 | Ensayo clínico no aleatorizado | Mujeres sometidas a FIV-TE | 120 | 1) 15-60 mg/día prednisolona x 5 días 2) Terapia habitual FIV | No diferencias en tasas embarazo ni implantación | Ninguna | ↓ tasas embarazo e implantación en mujeres con ANA + |
| Duvan et al (75) 2006 | Ensayo clínico aleatorizado | Parejas con esterilidad primaria sometidas a FIV-ICSI | 200 | 1) 100 mg/día AAS 2) 10 mg/día prednisolona 3) 100 mg/día AAS + 10 mg/día prednisolona 4) Placebo | No diferencias en tasas embarazo ni implantación | Ninguna | La intervención se realizó en el primer ciclo de FIV-ICSI |

| Autor y año | Tipo de estudio | Población a estudio | N | Intervención terapéutica realizada | Resultados | Complicaciones del tratamiento | Comentarios |
|--------------------------------------|--|--|------------|---|--|--------------------------------|---|
| Revelli et al (109) 2008 | Ensayo clínico aleatorizado | Mujeres con infertilidad primaria sometidas a FIV-TE | 395 | 1) 10 mg/día de prednisolona + 100 mg/día de AAS hasta semana 10 2) Terapia habitual FIV | No diferencias en tasas embarazo ni implantación | Ninguna | |
| Boomsma et al (114) 2012 | Metaanálisis | Ensayos aleatorizados controlados sobre terapia ciclos FIV-TE y FIV-ICSI | 14 ensayos | Administración peri-implantacional de corticoides en ciclos de FIV-TE y FIV-ICSI | No evidencia suficiente | No evidencia suficiente | |
| Krigstein et al (110) 2012 | Ensayo clínico no aleatorizado | AAF +, ↑ uNK y pNK y fallo 4 ciclos FIV-ICSI previos | 1 | 20 mg/día de prednisolona x 12 sem. + HBPM + AAS (no especifica dosis) | ↑ tasa éxito gestacional un 100% | Ninguna | Consiguieron un 2º nacido vivo dos años después con similar pauta |
| Siristatidis et al (111) 2013 | Ensayo clínico no aleatorizado | ≥ 2 ciclos FIV-ICSI fallidos | 52 | 1) 1 mg/kg/día enoxaparina + 5 mg/día prednisolona 2) 1 mg/kg/día enoxaparina 3) Terapia habitual FIV | No diferencias en tasas embarazo, aborto ni nacimiento | Ninguna | |
| Nyborg et al (112) 2014 | Estudio de cohortes retrospectivo | ≥ 3 abortos o fallos de FIV-ICSI | 52 | Infusión IGIV + 10 mg/día prednisolona en cada ciclo | Tasa de nacimientos acumulada del 61,5% | Ninguna | |
| Motteram et al (113) 2015 | Estudio de casos y controles apareados | Mujeres sometidas a FIV-ICSI | 485 | Pauta compleja de AAS + doxiciclina + prednisolona +/- parches de estradiol | No diferencias en tasa nacimiento | Ninguna | Resultados comparados con 485 controles |
| Kalampokas et al (115) 2017 | Metaanálisis | Ensayos aleatorizados controlados sobre terapia FIV-TE/ICSI | 4 ensayos | Suplementación de la estimulación ovárica con corticoides durante FIV-TE o FIV-ICSI | No evidencia suficiente | No evidencia suficiente | |

N: número de pacientes o estudios incluidos. FIV-TE: fecundación in vitro y transferencia embrionaria. FIV-SUZI: fecundación in vitro inyección subzonal de espermatozoides. FIV-ICSI: fecundación in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides. AAS: ácido acetilsalicílico. HBPM: heparina de bajo peso molecular. IGIV: inmunoglobulinas intravenosas. ANA: anticuerpos antinucleares. Anti-ADN: anticuerpos antiácido desoxirribonucleico. AAF: anticuerpos antifosfolípido. aCL: anticuerpos anticardiolipina. AL: anticoagulante lúpico. uNK: células natural killer uterinas. pNK: células natural killer periféricas.

ANEXO II. Hoja de recogida de datos

1. NHC:
2. Fecha de nacimiento:
3. FRCV (sí/no):
 - a. HTA (sí/no):
 - b. DM (tipo1/tipo2/no):
 - c. Dislipemia (sí/no):
 - d. Tabaquismo(sí/no/ex):
 - e. Obesidad (sí/no): IMC:
4. Enfermedades autoinmunes (sí/no):
 - a. Patología tiroidea (sí/no):
 - b. Ac antitiroideos (sí/no):
 - c. EII (sí/no):
 - d. Lupus (sí/no):
 - e. Otras (sí/no): Tipo:

Fecha de diagnóstico de la enfermedad autoinmune (dd/mm/aaaa):
Tratamiento de enfermedad autoinmune:
5. Paridad (G_x A_y P_z):
6. Cariotipos (normal/alterado): Tipo de alteración:
7. Trombofilia (sí/no): Tipo de trombofilia:
8. SAF (sí/no):
 - a. Fecha diagnóstico (dd/mm/aaaa):
 - b. Tipo de anticuerpos (aCL/aB2GP/AL, IgG/IgM) y título (bajo/medio/alto):
 - c. Eventos trombóticos (sí/no):
 - i. Número:
 - ii. Tipo (arterial/venoso):
 - d. Eventos obstétricos (sí/no):
 - i. Abortos precoces (< 10 SEG) (sí/no): Número:
 - ii. Muerte fetal (aborto > 10 SEG) (sí/no): Número:
 - iii. Parto prematuro (< 34 SEG) por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria (sí/no): Número:
 - e. Otras manifestaciones asociadas a SAF (sí/no):
 - i. Trombopenia (sí/no):
 - ii. Livedo (sí/no):
 - iii. Otras (sí/no): Tipo:
7. Histerosalpingografía (normal/alterada): Tipo de alteración:

8. Útero arcuato (sí/no): IQ (sí/no): Año IQ:
9. Células NK (sí/no):
- a. Gestación número:
 - i. NK total (%):
 - ii. Toxicidad NK (%):
 - iii. Momento (previo embarazo/1º trimestre/2º trimestre/3º trimestre):

10. Gestación número:

- a. Fecha desenlace (mes/año):
- b. Método de concepción (natural/FIV/inseminación/ovodonación/otros):
- c. Desenlace:
 - i. Aborto Semana:
 - ii. Muerte fetal Semana:
 - iii. Parto Semana:

Natural /Inducido/Cesárea:
RPM (sí/no):
Peso RN: Apgar: pH:
- d. Morbilidad (sí/no):
Tipo: Síndrome HELLP/ Preeclampsia/ DPPNI/ HTA gestacional/ Diabetes gestacional/ Muerte neonatal precoz/ CIR/ Macrosomía/ Oligohidramnios/ Malformaciones.
- e. Tratamiento previo (sí/no): Tipo:
- f. Tratamiento durante (sí/no):

| | | |
|-----------------------|--------|-------------------|
| AAS (sí/no): | Dosis: | Fecha inicio/fin: |
| HBPM (sí/no): | Dosis: | Fecha inicio/fin: |
| Progesterona (sí/no): | Dosis: | Fecha inicio/fin: |
| IGIV (sí/no): | Dosis: | Fecha inicio/fin: |
| Calcio/vitD (sí/no): | Dosis: | Fecha inicio/fin: |
| Corticoides (sí/no): | Dosis: | Fecha inicio/fin: |

11. Tratamiento con corticoides/IGIV:

- a. Gestación número:
- b. Fecha inicio:
- c. Fecha fin:
- d. Dosis:
- e. Tratamientos asociados:
- f. Efectos secundarios durante embarazo (sí/no):
 - i. Diabetes gestacional (sí/no):
 - ii. Preeclampsia (sí/no):
 - iii. Eclampsia (sí/no):
 - iv. Otros (sí/no): Tipo: