



*ugr*

Universidad  
de Granada

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Farmacología**

# **“FACTORES ASOCIADOS AL ABORTO ESPONTÁNEO”**

**TESIS DOCTORAL**

**Jesús Joaquín Hijona Elósegui**

**Granada, 2009**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Jesús Joaquín Hinojosa Elósegui  
D.L.: Gr. 2327-2010  
ISBN: 978-84-693-1305-3

**A mis padres**

*A quienes todo se lo debo*

Muchas son las personas que a lo largo de estos años y de un modo u otro, han hecho posible convertir en realidad este proyecto. Por ello, y aun a riesgo de olvidar inadvertidamente a alguien en las siguientes líneas, motivo por el cual pido anticipadamente disculpas, quisiera a modo de reconocimiento y como deuda de gratitud, expresar mi agradecimiento:

A mis directores de Tesis y Jefe de Servicio, D. Manuel García Morillas, D. Juan Antonio Maldonado Jurado y D. Juan Manuel Torres Martí. Por su permanente disponibilidad, apoyo y dedicación. Por su desinteresada ayuda y sus consejos; y por la infinita paciencia y empeño mostrados en volcar en mí, parte de su ciencia. Por todo lo que han hecho por el desarrollo de este trabajo, que sin ellos hubiese quedado en el recuerdo.

A las 265 mujeres que prestaron su colaboración en el estudio. Porque sin ellas esta empresa, sencillamente, no hubiera sido posible.

A los miembros del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Granada. Por su asesoría durante la fase de diseño del estudio y su encomiable y profesional empeño al haber realizado el análisis estadístico de los datos.

Al Servicio de Análisis Clínicos del Complejo Hospitalario de Jaén, particularmente a su Jefe de Servicio, Dña. Manuela Gassó Campos y a D. Rafael Leyva. Por su constante esfuerzo por facilitar la parcela del estudio que dependía de laboratorio.

A mis compañeros del Servicio de Ginecología y Obstetricia de Jaén, por sus enseñanzas diarias y por su ayuda y colaboración en la recogida de datos. En especial a Vicente Maldonado Ezequiel, por su constante y generosa disposición y su ayuda informática.

Al personal de enfermería de ginecología, por su colaboración en la captación de sujetos de estudio y en la extracción de muestras sanguíneas. Por soportar estoicamente mis intempestivas visitas para recoger datos y “proporcionarles” un trabajo extra, que siempre y sin excepción aceptaron con agrado.

A la matrona Ana Rivero Domínguez, por su apoyo constante y su ímprobo esfuerzo en la selección de controles en los Centros de Salud.

A todos los Centros de Salud del distrito sanitario Alcalá-Martos, por haber acogido con interés mi propuesta de investigación y facilitar su puesta en marcha, a pesar de la enorme carga asistencial a la que han estado (y están) sometidos.

A Juan Antonio López y Ángel Durán. Por inducir en mí la necesidad del estudio, la pasión por la medicina y el espíritu inconformista. Por ser mis referentes con su incansable ejemplo diario de devoción por el servicio a los demás. Por todo lo compartido; por tanto.

A Marisol, por todo su apoyo y sus constantes mensajes de ánimo. Por ayudarme a ser paciente y saber disculpar las largas horas que este proyecto me ocupó.

A mis padres, hermana y sobrinos. Por toda su ayuda, dedicación y entrega sin fin. Dadas sin condición, de un modo inquebrantable; y durante tantos años. Por el tiempo que les robé.

## **ÍNDICE DE CONTENIDO**

<b>1.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1-127</b>
<b>1.1 Desarrollo embriofetal.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Aborto.....</b>	<b>8</b>
1.2.1 Concepto y clasificación.....	8
1.2.2 Aborto de repetición.....	10
<b>1.3 Etiología del aborto espontáneo.....</b>	<b>12</b>
<b>1.4 Factores asociados al aborto.....</b>	<b>13</b>
1.4.1 Factores asociados al aborto de repetición.....	13
1.4.2 Edad de los miembros de la pareja.....	22
1.4.3 Abortos previos.....	25
1.4.4 Consanguinidad entre los miembros de la pareja.....	25
1.4.5 Dispositivo intrauterino.....	26
1.4.6 Patología materna.....	26
1.4.6.1 Fibromas uterinos.....	28
1.4.6.2 Diabetes Mellitus.....	29
1.4.6.3 Trastornos tiroideos.....	35
1.4.6.4 Trombofilias.....	48
1.4.6.5 Anticuerpos antifosfolípido y anticoagulante lúpico. El síndrome antifosfolípido primario.....	49
1.4.6.6 Hiperhomocisteinemia.....	56
1.4.6.7 Hipertermia materna.....	63
1.4.7 Técnicas invasivas de diagnóstico prenatal.....	64
1.4.8 Consumo de tóxicos.....	64
1.4.8.1 Alcohol.....	64
1.4.8.2 Tabaco.....	65

ÍNDICE DE CONTENIDO

1.4.8.3	Cafeína.....	68
1.4.8.4	Otras sustancias de abuso.....	70
1.4.9	Consumo de fármacos.....	71
1.4.9.1	Efectos adversos asociados al consumo de fármacos. Teratogénesis.....	71
1.4.9.2	Clasificación de los fármacos según su riesgo teratogénico.....	79
1.4.10	Ocupación laboral durante la gestación.....	94
1.4.11	Radiaciones y otros factores medioambientales.....	95
1.4.12	Otros factores.....	97
1.5	Hallazgos anatomopatológicos en el producto del embarazo abortado.....	98
1.6	Complicaciones maternas secundarias a un aborto espontáneo..	100
1.7	Estudio general de las pacientes con infertilidad.....	101
1.8	Tratamiento y protocolos de conducta en las pacientes con aborto de repetición.....	104
1.8.1	Suplementos de estroprogestágenos para la prevención de abortos espontáneos.....	109
1.8.2	Suplementos vitamínicos en la prevención del aborto espontáneo.....	109
1.8.3	Asistencia preconcepcional.....	111
1.8.4	Uso periconcepcional de ácido fólico.....	112
1.8.5	Uso periconcepcional de yodo.....	115
1.8.6	Suplementos de micronutrientes múltiples para mujeres durante el embarazo.....	117
1.9	Papel biológico y fisiopatológico del cobre y el zinc en la gestación.....	120

<b>2.- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>129-133</b>
<b>3.- MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>135-156</b>
3.1 <i>Diseño del estudio.....</i>	137
3.2 <i>Sujetos de estudio: Criterios de inclusión y exclusión.....</i>	137
3.3 <i>Variables observadas.....</i>	138
3.3.1 <i>Exploración ecográfica.....</i>	138
3.3.2 <i>Analítica sanguínea.....</i>	139
3.3.3 <i>Hoja-cuestionario para la recogida de datos.....</i>	139
3.4 <i>Procedimiento para la recogida de datos.....</i>	145
3.5 <i>Tratamiento estadístico.....</i>	147
3.6 <i>Determinaciones de laboratorio.....</i>	148
<b>4.- RESULTADOS.....</b>	<b>157-205</b>
4.1 <i>Análisis de las pacientes abortadoras.....</i>	159
4.1.1 <i>Edad de la paciente y su pareja.....</i>	159
4.1.2 <i>Estado civil.....</i>	160
4.1.3 <i>Nivel de estudios.....</i>	161
4.1.4 <i>Profesión.....</i>	161
4.1.5 <i>Exposición a tóxicos y radiaciones.....</i>	161
4.1.6 <i>Peso y talla.....</i>	162
4.1.7 <i>Índice de masa corporal.....</i>	163
4.1.8 <i>Fórmula menstrual.....</i>	165
4.1.9 <i>Antecedentes de cirugía uterina previa al embarazo estudiado.....</i>	165
4.1.10 <i>Intervención quirúrgica durante la actual gestación.....</i>	166
4.1.11 <i>Historia reproductiva.....</i>	166
4.1.11.1 <i>Número de embarazos previos.....</i>	166
4.1.11.2 <i>Partos previos.....</i>	167
4.1.11.3 <i>Antecedentes de embarazo ectópico y molar.....</i>	168

ÍNDICE DE CONTENIDO

4.1.11.4 Antecedentes de aborto.....	168
4.1.11.5 Edad gestacional en la cual acontecieron los abortos espon- -táneos previos.....	170
4.1.12 Consanguinidad entre los miembros de la pareja.....	173
4.1.13 Modo por el que se consiguió el embarazo estudiado.....	173
4.1.14 Planificación del embarazo actual.....	173
4.1.15 Utilización de suplementos de yodo y ácido fólico preconcep- -cionales.....	174
4.1.16 Uso de métodos anticonceptivos en el año previo al embarazo estudiado.....	174
4.1.17 Fallo en el método anticonceptivo al quedar embarazada.....	175
4.1.18 Necesidad de atención médica durante la gestación analizada.....	175
4.1.19 Amenaza de aborto en la gestación estudiada.....	175
4.1.20 Clínica de dolor y/o sangrado en el momento del diagnóstico de aborto espontáneo.....	176
4.1.21 Tipo de aborto.....	176
4.1.22 Meses transcurridos entre la gestación objeto de estudio y el embarazo anterior.....	178
4.1.23 Sometimiento a técnicas invasivas de diagnóstico prenatal.....	178
4.1.24 Patología materna durante la gestación estudiada.....	178
4.1.25 Fiebre.....	180
4.1.26 Patología materna conocida previamente a la gestación.....	180
4.1.27 Consumo de fármacos.....	181
4.1.27.1 Consumo de fármacos desde la penúltima regla previa al embarazo estudiado.....	181
4.1.27.2 Consumo de fármacos durante el embarazo.....	182
4.1.27.3 Justificación de la prescripción en los fármacos consumidos.....	185
4.1.27.4 Prescriptor de los fármacos consumidos.....	185

<b>4.1.28 Consumo de tabaco.....</b>	<b>185</b>
<b>4.1.29 Consumo de café.....</b>	<b>187</b>
<b>4.1.30 Consumo de té.....</b>	<b>187</b>
<b>4.1.31 Consumo de cola.....</b>	<b>187</b>
<b>4.1.32 Consumo de bebidas alcohólicas.....</b>	<b>188</b>
<b>4.1.33 Consumo de drogas.....</b>	<b>189</b>
<b>4.1.34 Malformaciones uterinas.....</b>	<b>190</b>
<b>4.1.35 Fibromas uterinos.....</b>	<b>190</b>
<b>4.1.36 Hallazgos ecográficos y/o bioquímicos sugerentes de anomalía embrio-fetal.....</b>	<b>190</b>
<b>4.1.37 Determinaciones de laboratorio.....</b>	<b>190</b>
<b>4.1.37.1 Glucemia.....</b>	<b>190</b>
<b>4.1.37.2 TSH.....</b>	<b>191</b>
<b>4.1.37.3 T3.....</b>	<b>191</b>
<b>4.1.37.4 T4.....</b>	<b>191</b>
<b>4.1.37.5 Homocisteína.....</b>	<b>191</b>
<b>4.1.37.6 Anticardiolipina Ig M.....</b>	<b>191</b>
<b>4.1.37.7 Anticardiolipina Ig G.....</b>	<b>191</b>
<b>4.1.37.8 Anticuerpos Antitiroglobulina.....</b>	<b>192</b>
<b>4.1.37.9 Anticuerpos Anti-TPO/microsomales.....</b>	<b>192</b>
<b>4.1.37.10 Cobre.....</b>	<b>192</b>
<b>4.1.37.11 Zinc.....</b>	<b>192</b>
<b>4.1.37.12 Anticoagulante lúpico.....</b>	<b>192</b>
<b>4.1.37.13 Serología luética.....</b>	<b>192</b>
<b>4.2 Análisis inferencial.....</b>	<b>194</b>
<b>4.2.1 Diferencia entre grupos (abortadoras y controles) en relación     con las determinaciones de laboratorio.....</b>	<b>194</b>
<b>4.2.2 Influencia del tipo clínico de aborto en las diferencias encontradas.....</b>	<b>195</b>

<b>4.2.3 Influencia de la edad gestacional en las diferencias encontradas.....</b>	<b>195</b>
<b>4.2.4 Influencia del índice de masa corporal y la función tiroidea en las diferencias encontradas.....</b>	<b>196</b>
<b>4.2.5 Interacción que ejercen entre sí y con el índice de masa corporal las determinaciones de laboratorio diferenciales.....</b>	<b>197</b>
<b>4.2.6 Influencia del índice de masa corporal en las determina- -ciones de laboratorio.....</b>	<b>198</b>
<b>4.2.7 Diferencias en la homocisteinemia entre mujeres que tomaron suplementos pregestacionales de folatos y las que no lo hicieron.....</b>	<b>198</b>
<b>4.2.8 Diferencias en la homocisteinemia entre mujeres que tomaron suplementos de folatos durante el embarazo y las que no lo hicieron.....</b>	<b>199</b>
<b>4.2.9 Diferencias en homocisteinemia entre mujeres que consumieron tabaco y/o vitaminas del complejo B durante el embarazo y las que no lo hicieron.....</b>	<b>199</b>
<b>4.2.10 Diferencias en la homocisteinemia, cupremia y zincemia entre mujeres que sufrieron fiebre y las que no la padecieron.....</b>	<b>200</b>
<b>4.2.11 Diferencias en homocisteinemia, cupremia y zincemia entre mujeres que presentaron procesos inflamatorios durante el embarazo y aquellas que no los padecieron.....</b>	<b>200</b>
<b>4.2.12 Diferencias en la homocisteinemia, cupremia y zincemia entre consumidoras de alcohol y abstemias.....</b>	<b>201</b>
<b>4.2.13 Diferencias en homocisteinemia, cupremia y zincemia entre fumadoras y pacientes sin hábito tabáquico.....</b>	<b>201</b>
<b>4.2.14 Diferencias en la homocisteinemia, cupremia y zincemia entre embarazadas eutiroideas e hipotiroideas.....</b>	<b>202</b>

<b>4.2.15 Diferencias en la homocisteinemia, cupremia y zincemia entre embarazadas expuestas a suplementos de hierro y vitaminas B y C y gestantes que no consumieron dichos preparados.....</b>	<b>202</b>
<b>4.2.16 Diferencias en la homocisteinemia, cupremia y zincemia entre embarazadas expuestas a hipolipemiantes y/o diuréticos y aquellas gestantes no expuestas.....</b>	<b>202</b>
<b>4.2.17 Correlación entre homocisteinemia y glucemia, tanto en abortadoras como en controles.....</b>	<b>202</b>
<b>4.2.18 Correlación entre cupremia, zincemia y niveles de anticuerpos anti-tiroideos.....</b>	<b>203</b>
<b>4.2.19 Correlación entre la homocisteinemia y la concentración de anticuerpos anticardiolipina.....</b>	<b>204</b>
<b>4.2.20 Correlación entre la homocisteinemia y la presencia de anticoagulante lúpico (tanto en abortadoras como en controles).....</b>	<b>205</b>
<b>5.- DISCUSIÓN.....</b>	<b>207-255</b>
<b>6.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>257-259</b>
<b>7.- BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>261-294</b>
<b>8.- ANEXOS.....</b>	<b>295-392</b>
- <b>Anexo I: Hoja informativa - Documento de consentimiento.....</b>	<b>297</b>
- <b>Anexo II :Hoja cuestionario de recogida de datos.....</b>	<b>299</b>
- <b>Anexo III: Tablas de tratamiento estadístico.....</b>	<b>313</b>

# ***INTRODUCCIÓN***

## **1.1 DESARROLLO EMBRIO-FETAL**

La vida humana debe ser entendida como un proceso continuo en el cual la fecundación resulta un momento crítico en tanto que, en condiciones normales, conforma un nuevo individuo genéticamente distinto, a pesar de que el genoma embrionario no se activará realmente hasta que se formen 4-8 células (a los 2-3 días posfecundación aproximadamente).

La embriología humana es la disciplina dedicada al estudio del embrión y el feto humanos. Está orientada básicamente hacia la anatomía del desarrollo, si bien, como ocurre en la anatomía, las consideraciones funcionales, cuando son conocidas, son de gran importancia. Por desarrollo entendemos al proceso biológico que abarca desde la fecundación hasta la etapa postnatal y en el cual se comprenden los fenómenos de crecimiento (incremento de la masa de tejido) y diferenciación tisular. A través de este último mecanismo se incrementa la complejidad del organismo.

La fecundación es el conjunto de acontecimientos que comienza cuando un espermatozoide contacta con un ovocito secundario o sus cubiertas y que conducirá finalmente a la mezcla de cromosomas maternos y paternos en la metafase de la primera división mitótica del embrión unicelular (zigoto). Este complejo proceso, que dará entidad al embrión como unidad genética, se extiende durante horas, por lo que, a pesar de que resulte didáctico considerarlo así, no está justificado hablar del “momento de la fecundación”.

El cigoto formado en la fecundación, se divide dando dos células hijas o blastómeros. Cada uno de éstos se segmenta según un plano perpendicular al primer plano de división, quedando un estadio de 4 blastómeros. Continúa el proceso de segmentación con sucesivas divisiones y en el día 3° se forman ya 16 blastómeros que dan origen a la una estructura que recuerda el aspecto de una mora o mórula, sin que se haya producido aumento de tamaño. En teoría la mórula en corte se vería como una serie de blastómeros, en este caso de igual tamaño, que confluyen en la parte central, presentando dos polos, uno externo en contacto con el medio ambiente y otro interno, en contacto con las otras células. Las células del centro de la mórula forman la masa celular interna, que originara los tejidos del embrión, y las células periféricas forman la masa celular externa que dará origen al trofoblasto.

Cuando la mórula entra en la cavidad uterina, entra líquido en ella, desplazando la masa celular interna a un polo del embrión y formando una cavidad: el blastocele. En esta etapa el embrión se llama blastocito. La masa celular interna se llama ahora embrioblasto y la masa celular externa se llama trofoblasto. Hasta esta fase de blástula no ha habido necesidad de aporte nutritivo externo. Posteriormente, la membrana pelúcida que la envuelve desaparece para comenzar el proceso de implantación, que ocurre en el 6° día, cuando el endometrio se encuentra en la fase secretoria.

## INTRODUCCIÓN

Los lugares de implantación normal son las paredes anterior y posterior de la cavidad uterina. En el día 7° u 8° el blastocito se adhiere a la mucosa uterina por integrinas y el trofoblasto digiere el endometrio. En este estadio el trofoblasto presenta una capa externa denominada sincitiotrofoblasto, y una interna o citotrofoblasto. El embrioblasto, por su parte, se diferencia en células cúbicas (hipoblasto) y una capa de células cilíndricas (epiblasto).

Entre los días 9° y 10° posfecundación el blastocito se incluye dentro del estroma endometrial, el cual es ocluido por un coágulo de fibrina. En el polo embrionario, el trofoblasto presenta vacuolas sincitiales que al fusionarse forman lagunas (esta fase es conocida como periodo lacunar). En el polo anembrionado, las células del hipoblasto conforman la membrana exocelómica de Heuser, que reviste la superficie interna del citotrofoblasto. Esta membrana junto con el hipoblasto forma la cavidad exocelómica o saco vitelino primitivo. En las 48 horas posteriores el endometrio estará restablecido. El sincitiotrofoblasto erosionará los capilares maternos, de modo que la sangre fluirá por las lagunas, estableciendo la circulación útero placentaria.

Entre la superficie interna del citotrofoblasto y la superficie externa del saco vitelino primitivo, aparece el mesodermo extraembrionario, que ocupa el espacio comprendido entre el trofoblasto por fuera, el amnios y la membrana de Heuser por dentro. El mesodermo extraembrionario posee dos hojas una externa o mesodermo somático y una interna o mesodermo espláncico, que formaran la cavidad coriónica.

En el día 13 posfecundación las células del citotrofoblasto proliferan en el sincitiotrofoblasto formando las vellosidades coriónicas primarias. Del hipoblasto migran células hacia la membrana de Heuser, proliferan y forman el saco vitelino definitivo. El celoma extraembrionario se extiende y forma la cavidad coriónica, el mesodermo extraembrionario que reviste el sincitiotrofoblasto toma el nombre de lámina coriónica y el que atraviesa la cavidad coriónica forma el pedículo de fijación que después se convertirá en cordón umbilical. Un día después (14°) el disco queda formado por el epiblasto, que forma la base de la cavidad amniótica. El hipoblasto forma el techo del saco vitelino. En la porción cefálica del disco se encuentra la lámina precordial.

Una vez alcanzada la tercera semana posfecundación, se pondrá en marcha la fase conocida como “gastrulación”, conjunto de procesos morfogénéticos que conducen a la formación de las capas fundamentales germinativas.

La actividad mitótica, muy intensa a lo largo de la segmentación, disminuye aun sin cesar nunca por completo. Los blastómeros, o agrupaciones de ellos, emprenden migraciones considerables de las que se origina la segregación celular en dos tipos, uno de los cuales cubrirá al otro. La capa externa o ectoblasto (derivada del epiblasto), cubre la capa interna o endoblasto (derivada del hipoblasto). Entre estas dos capas y por un proceso denominado enterocelia, se intercala un manto celular denominado capa media o mesoblasto, que consta de dos capas, una somatopleura

cercana al ectoblasto y otra esplacnopleura cercana al endoblasto. Paralelamente el celoma extraembrionario o cavidad coriónica se hace mucho mayor, quedando el embrión unido a la envoltura trofoblástica únicamente por el pedículo de fijación, que posteriormente dará lugar al cordón umbilical (quien pondrá en comunicación definitiva placenta y embrión). Aparecen ahora la línea primitiva y el nudo de Hensen, tiene lugar la formación del mesodermo y la notocorda y se producen modificaciones trofoblásticas como consecuencia de la introducción del mesodermo dentro de las vellosidades primarias.

Al comienzo de la tercera semana el trofoblasto posee las vellosidades primarias formadas por un núcleo citotrofoblástico y una corteza sincitial. Cuando el mesodermo penetra en el citotrofoblasto estas vellosidades reciben el nombre de vellosidades secundarias, y cuando en el mesodermo aparecen vasos y células sanguíneas, se llaman vellosidades terciarias (al finalizar la tercera semana). Los capilares de las vellosidades terciarias se ponen en contacto con los de la placa coriónica y los del pedículo de fijación embrionario. Estos vasos entran en contacto con el sistema circulatorio intraembrionario conectando la placenta y al embrión. El citotrofoblasto de las vellosidades se introduce en el sincitiotrofoblasto suprayacente, hasta llegar al endometrio, formando la envoltura citotrofoblástica externa. Esta envoltura rodea al trofoblasto y se une el saco coriónico y al tejido endometrial. Con la gastrulación se cierra el proceso de embriogénesis, inaugurándose la morfogénesis y la organogénesis.

Desde la hoja germinativa ectodérmica se originan el sistema nervioso central y periférico y el epitelio de los órganos de los sentidos. La hoja mesodérmica da origen a: tejido conectivo, cartílago, hueso, músculos lisos y estriados, células sanguíneas y linfáticas, vasos, riñones, gónadas con sus conductos correspondientes, porción cortical de la glándula suprarrenal y bazo. La hoja germinativa endodérmica forma el revestimiento epitelial del intestino primitivo y las porciones intraembrionarias del alantoides y el conducto vitelino y más adelante origina también el revestimiento epitelial del aparato respiratorio, el parénquima de las amígdalas, tiroides, paratiroides, timo, hígado y páncreas, el revestimiento epitelial de parte de la vejiga y de la uretra y el revestimiento epitelial del tímpano y de la trompa de Eustaquio.

Aunque el desarrollo embrio-fetal debe ser entendido como un proceso continuo con límites no siempre fácilmente precisables, existen ciertas subdivisiones dentro del mismo cuyo interés resulta más didáctico que biológico. Entre ellas destaca aquella que fragmenta el periodo de desarrollo en dos fases, embrionaria y fetal, atendiendo a la cronología. La primera de ellas se extiende hasta la octava semana gestacional y viene definida por la génesis tisular, mientras que la segunda ocupa desde este límite temporal hasta la fecha del parto, caracterizándose por un continuo proceso de maduración y crecimiento de los tejidos. Por su extensa aplicación realizaremos aquí una breve reseña de las mismas:

### **Periodo embrionario**

Se extiende desde la 3° semana hasta la 8° semana. En él las células embrionarias dan origen a sus propios tejidos y sistemas orgánicos, apareciendo como consecuencia de ello los caracteres principales del cuerpo.

El ectodermo da origen a los órganos y estructuras en contacto con el mundo exterior: sistemas nerviosos central y periférico; epitelio sensorial del oído, nariz y ojo; piel y sus anexos; la hipófisis, glándulas mamarias, sudoríparas y esmalte dentario.

El mesodermo da origen al sistema vascular, urogenital, bazo y corteza de las glándulas suprarrenales. Se divide en: para-axial, intermedio y lateral. El para-axial forma las somítomeras, que darán origen al mesénquima de la cabeza y se organiza en somitas en los segmentos occipital y caudal. Cada somita posee un miotoma, esclerotoma y dermatoma.

El endodermo forma el epitelio de revestimiento del tracto respiratorio, gastrointestinal y la vejiga. Forma el parénquima de: tiroides, paratiroides, hígado y páncreas.

Como consecuencia del crecimiento del sistema nervioso central, el disco embrionario aplanado empieza a plegarse en dirección cefalocaudal y transversal, formando las curvas cefálica y caudal y la forma redondeada del cuerpo del embrión. Durante esta etapa se mantiene la conexión del saco vitelino y la placenta por medio del conducto vitelino y el cordón umbilical respectivamente.

### **Periodo fetal**

Este periodo comprende del tercer mes a la fecha del parto y se caracteriza por la maduración de los órganos y tejidos y el crecimiento rápido del cuerpo, siendo más lento el desarrollo de la cabeza. En este periodo se produce la maduración de los esbozos embrionarios, su ubicación topográfica definitiva y el inicio de su función para cubrir parte de las necesidades biológicas.

Para la consecución de un organismo completo a partir del cigoto, el desarrollo normal implica crecimiento y diferenciación, sometidos ambos a una estrecha coordinación y a una organización rigurosa. Esta regulación es, por una parte, genética (que determina la especificidad del organismo) y, por otra, epigénica (que asegura primero la formación progresiva de los esbozos y de los órganos definitivos después, merced a complejos mecanismos de motilidad celular, inducción, regresión y regulación).

Al comenzar el 3° mes, el desarrollo de la cabeza se vuelve más lento en comparación con el resto del cuerpo. La cara adquiere un aspecto más humano y en torno a la semana 12 aparecen los centros de osificación primaria en los huesos largos y del cráneo.

Durante el 3<sup>er</sup>, 4° y 5° mes el feto crece en longitud, mientras que el incremento de peso se realiza en los últimos meses antes del parto (en el curso del 4° y 5° mes, el feto aumenta de longitud, mas o menos la mitad de un recién nacido pero el peso aumenta poco, mas o menos 500 gramos). Inicialmente la piel fetal tiene aspecto arrugado por la falta de conectivo y su piel es rojiza, pero en los últimos meses se redondea el contorno corporal por el depósito de grasa subcutánea. Hacia el final de la vida intrauterina el feto está cubierto de vernix caseoso.

## **1.2 ABORTO**

### **1.2.1 CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN**

Se define como aborto espontáneo a aquel embarazo que finaliza espontáneamente antes de que el feto alcance una edad gestacional que permita su viabilidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como la expulsión o extracción uterina de un embrión (incluidos huevos hueros) o de un feto de menos de 500 gramos, peso que corresponde a una gestación de 20-22 semanas, si bien este límite varía según la bibliografía y medio que se consulte<sup>1</sup>. La literatura anglosajona refiere, en general, el límite de las 20 semanas, mientras que en nuestro medio, coincidiendo con la legislación vigente en relación con la interrupción voluntaria del embarazo y con los criterios de la OMS, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) especifica la semana 22.

Debe diferenciarse, por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas, entre el aborto acontecido antes de la 12 semana (denominado aborto precoz), y el ocurrido posteriormente a este momento (aborto tardío). El 80-85% de los abortos espontáneos pertenecen al primer grupo y en la mayoría de casos subyace una causa embrionaria<sup>2</sup>. En el grupo de abortos espontáneos tardíos los factores maternos se encuentran presentes con una mayor frecuencia, existiendo al tiempo una mayor tasa de complicaciones asociadas a las medidas terapéuticas<sup>3</sup>.

Otra posible clasificación del aborto es aquella que contempla la clínica y la exploración (física y ecográfica) de la paciente que lo padece. Según esta clasificación las posibles formas clínicas de aborto existentes son:

#### ***1.- Amenaza de aborto***

Existe controversia en relación acerca de si esta entidad debe ser considerada como forma clínica de aborto, por cuanto que un porcentaje importante de los casos evoluciona de modo favorable sin que se produzca la detención del embarazo.

Viene caracterizada por la existencia de una hemorragia genital, habitualmente irregular, procedente de cavidad uterina. El cervix uterino está cerrado, el útero es de tamaño adecuado y existe evidencia ecográfica de gestación intrauterina con desarrollo acorde a la edad gestacional. Puede ser un cuadro indoloro o presentarse con molestias de leves a moderadas en hipogastrio y ambas fosas ilíacas.

Se trata de una patología frecuente (la padecen hasta el 25% de las embarazadas)<sup>4</sup> y su pronóstico es muy bueno si se aprecia actividad cardiaca embriofetal (el 90-96% de casos evolucionan con normalidad) salvo en los abortos de repetición, en los que el riesgo de recidiva alcanza el 22% a pesar de existir latido cardiaco fetal. En aquellos casos en los cuales no se desencadena el aborto el pronóstico perinatal es excelente, no pareciendo haber mayor riesgo de malformaciones fetales. Algunos estudios sugieren un mayor riesgo de placenta previa, abrupcio placentae, parto pretérmino, bajo peso fetal e incluso un ligero aumento de mortalidad perinatal, siempre dentro de un contexto pronóstico general muy favorable<sup>4,5</sup>.

## ***2.- Aborto en curso***

Esta entidad, que no se incluye dentro de las formas clínicas “clásicas”, comprende todos aquellos casos en que se ha iniciado el proceso clínico de expulsión del producto de la gestación. Dentro de esta entidad se pueden diferenciar tres cuadros según el estadio evolutivo: inicial, inevitable e incompleto.

El aborto inicial corresponde a una situación clínica análoga a la de amenaza de aborto, pero con diagnóstico ecográfico de embarazo no viable. El aborto inevitable está caracterizado por la presencia de hemorragia genital y dolor hipogástrico. El cervix uterino está dilatado y en ocasiones puede apreciarse la salida de líquido amniótico a su través. Dicha situación clínica conducirá de modo indefectible a la finalización de la gestación.

Por aborto incompleto se entiende aquella situación clínica en la cual se ha iniciado la expulsión de restos a través del cervix. Suele cursar con una hemorragia profusa y a nivel ecográfico se visualiza la persistencia de restos ovulares dentro de la cavidad uterina.

## ***3.- Aborto completo***

Viene definido por la completa expulsión de los restos abortivos. El útero se encuentra bien contraído y su tamaño es prácticamente normal. El cérvix puede estar cerrado y la exploración ecográfica confirma la ausencia de restos en la cavidad uterina.

## ***4.- Aborto diferido***

Se define como tal la falta de expulsión de los productos de la concepción a pesar de haberse producido la muerte embriofetal. Habitualmente cursa de modo asintomático o poco sintomático.

Algunos autores proponen modificar su denominación por el término de aborto retenido<sup>6</sup>.

Un concepto ecográfico de especial interés por su frecuencia de presentación es el de huevo huero. Corresponde a aquel aborto retenido en el cual no se visualiza embrión dentro de una cavidad amniótica conservada.

El aborto esporádico espontáneo, especialmente el precoz, es una complicación frecuente del embarazo. Se estima que entre un 10 y un 20% de los embarazos clínicamente reconocidos evolucionan a un aborto espontáneo<sup>7,8</sup>, pero la pérdida de embarazos subclínicos es mucho más alta y así, en estudios con determinaciones seriadas de gonadotropina coriónica<sup>9</sup> a una misma población de mujeres seguidas a lo largo del tiempo, la tasa de pérdida gestacional postimplantación alcanza el 31%; de ellas un 70% se producen cuando el embarazo aún no era clínicamente detectado. Así pues, hemos de entender el aborto espontáneo como una complicación enormemente frecuente que afecta casi al del 50% de las concepciones<sup>6</sup>.

Pero, no por frecuente, el aborto espontáneo debe ser considerado como un trastorno menor, pues sus repercusiones sobre la paciente que lo sufre trascienden de lo meramente orgánico. Las mujeres que presentan un aborto espontáneo pueden padecer un significativo estrés psicológico y emocional. La aflicción que experimentan las propias pacientes y sus familias se puede complicar con sentimientos de culpa, ansiedad y depresión y puede dar como resultado aislamiento social y trastornos de pareja<sup>10</sup>. Estos trastornos emocionales se pueden multiplicar aún más cuando las mujeres presentan abortos espontáneos recurrentes.

### **1.2.2 ABORTO DE REPETICIÓN**

También denominado aborto recurrente o aborto habitual.

Clásicamente se ha designado con el término de aborto o abortadora habitual a aquella paciente que ha tenido tres o más abortos consecutivos, o cinco o más intercalados. Sin embargo, la fuerte repercusión psicológica de la infertilidad en muchas mujeres, la mayor edad de la mujer al buscar embarazo y el hallazgo de un factor etiológico participante en más de la mitad de los casos de pacientes con antecedente de dos o más abortos ha hecho que el término actualmente utilizado sea el de “aborto de repetición” y que se incluyan dentro de este concepto todas aquellas pacientes con dos o más abortos consecutivos, o tres intercalados<sup>11</sup>.

Existe justificación para iniciar una investigación ante esta situación de infertilidad, pero debería tenerse presente no sólo la existencia de un número determinado de abortos (en nuestro medio dos) sino otros factores altamente relevantes como el tipo de aborto (precoz, tardío o parto inmaduro), la edad de la mujer (la recurrencia y el riesgo aumentan conforme lo hace la edad de la mujer y en particular a partir de los 30 años) y el grado de ansiedad de la pareja.

Uno de los principales problemas que plantean el análisis global de los estudios previos de causalidad en el aborto de repetición es su deficiente selección de casos. Con frecuencia no distinguen entre pérdidas primarias y secundarias, como tampoco contemplan el tipo de aborto (precoz o tardío). Además existe controversia en torno a la inclusión del parto prematuro, el embarazo ectópico, la gestación molar y la interrupción voluntaria del embarazo dentro del grupo de pacientes con aborto habitual.

En nuestro medio es común, aunque no universalizado, considerar la mola vesicular y el parto inmaduro (aquel mediante el cual se obtiene un feto entre 500 y 999 gramos; o de 22 a 28 semanas de gestación) como parte del concepto integral de pérdidas reproductoras repetidas.

### **1.3 ETIOLOGÍA DEL ABORTO ESPONTÁNEO**

El proceso reproductivo implica una fina coordinación de gran número de procesos en los cuales pueden producirse alteraciones que conduzcan a errores irreparables manifestados en forma de aborto. En su origen participan muchas causas, destacando las anomalías intrínsecas del producto y algunas ambientales. Además, con cierta frecuencia el aborto se produce repetidamente. Esta situación deberá hacer sospechar la existencia de factores etiológicos que en su persistencia condicionan la aparición del cuadro, pues aunque el aborto puede repetirse simplemente como manifestación de un fenómeno azaroso, está bien demostrado que la producción de abortos consecutivos se produce con mayor frecuencia de la que cabría esperar por azar, y además, se incrementa conforme lo hace el número de abortos. En nuestro medio el riesgo de aborto después de uno, dos, tres y cuatro abortos consecutivos<sup>12</sup> es de 20, 26, 38 y 43%, respectivamente.

Resulta difícil, cuando no inexacto, hablar de etiología del aborto espontáneo. En realidad, más que de factores de riesgo o factores etiológicos debiéramos de hablar de factores asociados a un proceso del cual desconoceremos el agente causal en un gran porcentaje de casos. Se han descrito múltiples factores como posibles “etiologías” sin que haya habido confirmación en la mayoría de ellos. Hasta el momento hay coincidencia en todos los estudios en relacionar la edad materna avanzada y los antecedentes de abortos previos como “factores de riesgo” de aborto espontáneo.

## **1.4 FACTORES ASOCIADOS AL ABORTO**

### **1.4.1 FACTORES ASOCIADOS AL ABORTO DE REPETICIÓN**

Aunque han sido muchas las “causas” descritas de aborto, no hay estudios adecuadamente controlados que establezcan un claro vínculo causa-efecto. Las principales causas asociadas pueden agruparse en:

#### **I.- Genéticas (parentales o del propio concepto)**

La presencia de una reorganización cromosómica equilibrada en la pareja (translocaciones Robertsonianas y recíprocas e inversiones) puede justificar la aparición de un cuadro de aborto de repetición, pero su baja incidencia hace que las alteraciones genéticas predominantes en esta patología sean embrio-fetales.

Diversos estudios han comprobado que existe anormalidad cromosómica hasta en el 60% de biopsias coriales realizadas a pacientes con un nuevo embarazo y con el antecedente de tres o cuatro pérdidas gestacionales previas, del mismo modo que en los tejidos abortivos extraídos de mujeres con aborto de repetición existen tasas de anormalidad cromosómica que oscilan desde el 29 al 57% y que en las muestras procedentes de estudio genético preimplantacional, donde se ha comprobado una mayor frecuencia de embriones aneuploides entre las mujeres con aborto de repetición, respecto de las mujeres sin dicho antecedente<sup>13,14,15</sup>. Todo lo anterior hace desterrar el concepto tradicional de embarazo de repetición como proceso mediante el cual una mujer experimentaba rechazos repetidos frente a embriones normales. Y precisamente ésta circunstancia justificaría el papel de la edad materna como factor de riesgo.

Parece pues imponerse la teoría del fallo en el proceso de selección natural como causa de que el embrión, en principio anormal, llegue a implantarse, dando lugar a una gestación no evolutiva. Además se ha invocado la existencia de ciertos factores locales endometriales que hacen de este lecho una superficie particularmente propicia para que un blastocisto cromosómicamente anómalo pueda implantarse<sup>16</sup>.

#### **II.- Infecciosas**

Aunque muchos han sido los agentes implicados como causa de aborto, solamente *Treponema pallidum* cumple las tres condiciones necesarias para considerar una enfermedad infecciosa como causa de aborto de repetición:

## INTRODUCCIÓN

a) La presencia de cultivos positivos en sucesivas gestaciones de una misma mujer que acabarán en aborto.

b) La presencia del germen en los restos tisulares de los abortos repetidos de una misma mujer.

c) La mejoría en términos de resultado del embarazo cuando el proceso infeccioso es tratado, demostrada mediante estudios prospectivos y bien controlados.

Así pues, resulta inexcusable la determinación rutinaria de la serología luética en pacientes con infertilidad, por su propio valor diagnóstico y porque una falsa serología positiva en las pruebas reagínicas puede desenmascarar un posible trastorno autoinmunitario subclínico, tal como un síndrome antifosfolípido primario<sup>11</sup>. Menos concluyentes resultan los estudios acerca de procesos infecciosos endometriales.

Existe gran controversia acerca del papel de chlamydias y micoplasmas como responsables de aborto de repetición, pero por el momento no han sido reconocidas como ocurre con treponema. Últimamente se está trabajando intensamente en la hipótesis de que ciertos microorganismos probablemente asociados a la vaginosis bacteriana puedan, de modo asintomático, colonizar la cavidad endometrial provocando bien esterilidad, bien infertilidad, en modo de abortos inexplicados<sup>17</sup>.

### **III.- Uterinas**

Incluyendo anomalías congénitas y relacionadas con el síndrome de dietilestilbestrol, miomas, insuficiencia cervical, sinequias y patología endometrial.

La implantación del huevo tiene lugar a los 6-7 días de la fecundación en la capa funcional del endometrio. Es fundamental que esta capa posea una estructura y vascularización adecuadas, que condicionarán un medio favorable a la implantación en lo que se ha venido a denominar “receptividad endometrial”. Por este mismo motivo, cualquier infección, sustancia tóxica o alteración anatómica que distorsione la estructura o la transformación funcional de todo o parte del endometrio, podría dar lugar a alteraciones de la fase peri-implantativa que conduzcan al aborto<sup>18</sup>. Por otra parte, una vez sobrepasado el primer trimestre, entrarán en juego otros factores relativos al útero tales como su capacidad de crecimiento, distensión y conformación, su conversión desde forma esférica a cilíndrica y su adecuado mecanismo de cierre cervical.

Todos estos factores se encuentran modificados en casos de anomalía uterina, lo que condiciona una mayor frecuencia de abortos tardíos y partos inmaduros. Se cree que los abortos precoces repetidos en pacientes con útero anómalo son debidos a

una inadecuada preparación endometrial en el lugar de implantación. En cambio, la causa más probable de abortos tardíos parece ser la insuficiencia cervical asociada.

El factor uterino ha sido identificado como primera causa de aborto en pacientes con cuadro de aborto de repetición, estando presente hasta en el 55% de ellas<sup>19</sup>.

No existe evidencia clara sobre el papel que pueden jugar las sinequias uterinas en la infertilidad, pero puede que la ausencia de endometrio y la deformación cavitaria asociada sean factores contribuyentes al aborto.

Una patología aún poco estudiada y muy prometedora en cuanto a las investigaciones futuras es la relacionada con factores inmunitarios endometriales y la posible existencia de tóxicos embrionarios en dicho nivel.

En relación con los leiomiomas uterinos, son frecuentemente asociados con el aborto habitual, pero es poco probable que sean una causa directa de aborto, particularmente cuando su localización es subserosa. Sólo en aquellos casos de miomas submucosos e intramurales la deformación cavitaria y la distorsión vasculomiometrial pueden condicionar una mayor propensión al aborto, por distorsión del endometrio suprayacente y por deformación de la propia cavidad. En estos casos, la miomectomía ha demostrado corregir el trastorno<sup>20</sup>.

Se han comunicado prevalencias de mioma del 18% en pacientes con aborto de repetición. Aun así, difícilmente pueden ser considerados la causa última de la complicación en tan alto porcentaje de casos, pues en la mitad de pacientes existe al menos otra causa asociada con la infertilidad<sup>19</sup>.

La incompetencia cervical congénita (habitualmente relacionada con anomalías uterinas) y la adquirida (generalmente en relación con antecedentes obstétricos traumáticos) son bien conocidas como causa de abortos tardíos y partos inmaduros. Aun así no debe ser considerada como causa de aborto en los casos en que éste se produce precozmente (antes de la 12 semana). Su frecuencia en abortadoras de repetición alcanza el 22%, con malformación uterina asociada en más de la mitad de los casos y es el único factor causal en el 6,4% de estas pacientes.

La falta de competencia puede ser sospechada ante una exagerada anchura del canal cervical en estudio por histerosalpingografía. La prueba diagnóstica clásica es conocida como test de Hegar, consistente en demostrar la permeabilidad cervical con un tallo del nº 7 o mayor, sin forzar su introducción y siempre fuera del embarazo. La realización de un cerclaje profiláctico en torno a las 12 semanas de amenorrea puede evitar un aborto o parto inmaduro.

En relación a las anomalías congénitas uterinas, existen importantes controversias acerca de los casos que deben incluirse como malformación uterina,

los criterios diagnósticos que catalogan estas anomalías y la ausencia de diagnóstico en importante proporción de casos.

Existen malformaciones menores como el útero hipoplásico o el arcuato y otras anomalías denominadas mayores, que incluyen las entidades clínicamente mejor reconocidas: útero septo o subsepto, bicorne, unicorne, didelfo, etc.

Parece lógico considerar en cualquier análisis relativo a estos trastornos el tipo de malformación, pues los abortos precoces son más frecuentes entre las anomalías menores (y quizá no se relacionen directamente con la malformación) mientras que las malformaciones mayores se relacionan más con el aborto tardío y el parto inmaduro, también en relación con la incompetencia cervical asociada. Estas circunstancias condicionan parte de la disparidad de resultados observados entre las diversas series. En cualquier caso, los peores resultados reproductivos han sido identificados para los úteros arcuato, bicorne y septo.

Aproximadamente el 30% de pacientes con aborto de repetición padecen una malformación uterina. Estas anomalías congénitas uterinas se asocian a pérdidas reproductoras en el 40-50% de los embarazos de aquellas mujeres que las padecen, aunque dependiendo también del tipo de anomalía; en el 17% de los casos hay aborto de repetición.

Las anomalías uterinas son, en resumen, una causa evidente de aborto y aborto habitual (de éste en al menos el 20% de los casos). Si se incluyen las malformaciones uterinas menores habrá lógicamente muchas más malformaciones uterinas entre los abortos, tasa que aumentará aún más si hay más abortos repetidos (y sobre todo, si entre ellos se incluyen abortos tardíos o partos inmaduros<sup>19,20,21</sup>).

#### **IV.- Endocrinopatías y otras afectaciones sistémicas**

Clásicamente se han considerado tres factores endocrinos como agentes con un posible papel etiológico en el aborto de repetición: los defectos luteínicos, la diabetes mellitus y la patología funcional tiroidea, en forma de hiper o hipotiroidismo<sup>3,22</sup>.

Las enfermedades sistémicas, pueden conducir al aborto de repetición si poseen una repercusión suficiente sobre el organismo materno y además no se corrigen o actúan de forma iterativa. Así, las enfermedades renales que cursan con hipertensión arterial severa, algunos fármacos y las cardiopatías congénitas que comportan un déficit de oxigenación fetal pueden incrementar el riesgo de aborto.

El cuerpo lúteo constituye una estructura esencial en las primeras fases del embarazo. Su acción, mediada por la progesterona, resulta indispensable durante las 7-8 primeras semanas posteriores a la última menstruación, al permitir una adecuada

implantación embrionaria y disminuir la sensibilidad miometrial al estímulo contráctil. Existen tres mecanismos por los cuales un déficit de progesterona podría conducir al aborto:

**1. Déficit de progesterona durante la fase lútea del ciclo menstrual.**

Supone una deficiente acción gestagénica en las fases implantatoria e inmediatas (anterior y ulterior), que puede conducir al aborto.

Se detectan defectos luteínicos en esta fase hasta en el 20% de pacientes con aborto de repetición. Sobre este particular conviene reseñar que puede haber una deficiente acción del cuerpo lúteo con niveles plasmáticos normales de progesterona, de modo que la prueba diagnóstica de elección es la biopsia endometrial en el día 22º-23º del ciclo y que deberá estar alterada en al menos dos ciclos menstruales diferentes. En cualquier caso, este procedimiento diagnóstico deja sin dilucidar si la biopsia en dos ciclos es representativa de todos los ciclos de la mujer, en particular de aquellos en los cuales se produzca la gestación y si aun controlando el factor endometrial en la implantación mejoraría la tasa de gestaciones evolutivas. Por otra parte, conviene no olvidar que en la implantación intervienen dos factores: endometrio y calidad embrionaria, la última de las cuales resulta inexplorable.

**2. Déficit de progesterona en la fase de rescate del cuerpo lúteo.**

Un déficit en la producción de progesterona en la fase transicional de secreción de ésta entre el cuerpo lúteo gravídico y el trofoblasto (siete-ocho primeras semanas del embarazo) podría conducir al aborto precoz.

De incidencia desconocida, en el diagnóstico de este trastorno podría ser de gran ayuda la determinación de los niveles plasmáticos circulantes de progesterona, pero resulta difícil definir si el origen de dicho trastorno deriva de un defecto intrínseco del cuerpo lúteo o si por el contrario reside en una inadecuada producción de hCG (que a su vez puede ser la expresión de un defecto del concepto en sí mismo).

**3. Déficit de progesterona tras el periodo de dependencia del cuerpo lúteo.**

Un defecto en la producción de progesterona tras la octava semana de gestación podría producir el aborto, pero dicha circunstancia resulta difícilmente demostrable. Por dicho motivo, la incidencia de este trastorno es desconocida.

En cualquier caso, no existen pruebas que apoyen el uso rutinario de progestágenos para prevenir el aborto espontáneo en embarazos en el primer trimestre o en la primera mitad del segundo<sup>22,23</sup>.

Respecto de las endocrinopatías (diabetes, hipertiroidismo e hipotiroidismo), tradicionalmente se ha defendido que no existe información suficiente para sostener que puedan jugar un papel en el aborto de repetición. Suelen ser trastornos sospechados por otras manifestaciones clínicas distintas a la infertilidad y además se ha comprobado que si se encuentran adecuadamente controlados no se asocian a un aumento en el índice de abortos. Sí ha podido comprobarse, en cambio, un aumento de pérdidas embrionarias en el primer trimestre de gestación en pacientes diabéticas, cuando existe una importante descompensación metabólica en el periodo peri-implantatorio.

Por ello, y en base a las recomendaciones establecidas por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia en su Documento de Consenso sobre aborto de repetición del año 2003, no está indicada la determinación rutinaria de perfiles hormonales tiroideos ni de test de tolerancia a glucosa a aquellas pacientes que consultan por aborto de repetición. Sólo ante la sospecha clínica (basada en sintomatología y/o historia personal sugestiva) deberá investigarse la posible presencia de estas endocrinopatías<sup>11</sup>. Recientemente, sin embargo, se ha observado que las mujeres con aborto de repetición tienen una prevalencia significativamente aumentada de resistencia de insulina y disfunción tiroidea<sup>24,25</sup>.

Finalmente, y dentro del apartado de endocrinopatías y factores sistémicos, es preciso señalar la controversia existente en relación con otros factores como la endometriosis, los niveles elevados de hormona luteinizante durante la fase folicular, el déficit del factor XII de la coagulación, los bajos niveles de vitamina B12 o la existencia de un patrón menstrual oligomenorreico. Su posible contribución al aborto de repetición aún no ha sido aceptada.

Branch y Silver sugirieron que las muertes fetales tienen con mayor probabilidad una etiología materna (un síndrome antifosfolipídico, por ejemplo), mientras que las muertes embrionarias son con mayor probabilidad debidas a anomalía embrionaria. Como es poco probable que síndrome antifosfolipídico u otras anomalías trombofílicas causen embriones anormales, sería más efectivo hacer este screening entre mujeres que han abortado un embarazo normal que en aquellas que han abortado tres o cuatro embarazos anormales<sup>26</sup>.

Las trombofilias constituyen un grupo variado de trastornos relacionados con la coagulación que están asociados con una predisposición a eventos trombóticos<sup>27</sup>. Estos estados hipercoagulables pueden ser tanto hereditarios como adquiridos.

Las trombofilias hereditarias incluyen la mutación del gen de la protrombina (esto produce un aumento de la concentración de protrombina en plasma y la resistencia a la proteína C activada (RPCa), casi siempre secundaria a la mutación del factor V Leiden, la cual produce un fallo en la inactivación del factor V activado. Otras trombofilias hereditarias son la deficiencia de los anticoagulantes fisiológicos proteína C, proteína S y antitrombina.

Las trombofilias adquiridas incluyen aquellas que están asociadas con los anticuerpos antifosfolípido, generalmente con los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico.

La hiperhomocisteinemia (homocisteína plasmática elevada en ayunas) también puede ser hereditaria o adquirida.

Estos trastornos han sido estrechamente asociados con tromboembolismos venosos tales como la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar potencialmente fatal. Sin embargo, un número de publicaciones recientes ha relacionado estos trastornos con eventos obstétricos adversos tales como la restricción del crecimiento intrauterino, el nacimiento de mortinatos, la preeclampsia grave de inicio temprano y el desprendimiento de placenta.

#### **V.- Factores endocrinos ováricos**

Se ha sugerido la posibilidad de que niveles elevados tónicos de LH durante el desarrollo folicular podrían asociarse al aborto de repetición. Al parecer el exceso de hormona luteinizante podría activar de un modo prematuro la maduración ovocitaria, que normalmente se produce como consecuencia del pico ovulatorio de LH a mitad del ciclo. De este modo, el resultado final sería un ovocito hipermaduro a partir del cual se desarrollaría, en caso de fecundación, un embrión de mala calidad.

Aun así estas hipótesis proceden de trabajos realizados fundamentalmente en pacientes diagnosticadas de Síndrome de Ovario Poliquístico, en las cuales parecen existir defectos en la foliculogénesis distintos de los provocados por el propio exceso de LH. Existen, pues, factores de confusión no controlables y en gran medida desconocidos que hacen de esta hipótesis un novedoso campo de investigación y a la misma vez una circunstancia clínica de difícil valoración.

#### **VI.- Factores inmunológicos**

Se describen dos posibles causas inmunológicas de infertilidad, la autoinmune y la aloinmune:

##### Aborto de repetición de causa autoinmune.

Las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo (muy especialmente el lupus eritematoso) pueden producir infertilidad. Sin embargo, hay pacientes afectas de lupus eritematoso clínicamente activo en las que el embarazo cursa con

## INTRODUCCIÓN

normalidad, y hay otras pacientes sin sintomatología de lupus, pero con anticuerpos antifosfolipídicos circulantes, que tienen pérdidas embrio-fetales como única manifestación clínica, siendo ésta la situación clínica más común (síndrome antifosfolipídico primario). Por otro lado, una paciente sin antecedentes obstétricos desfavorables, pero con un test positivo para anticuerpos antifosfolipídicos, no tiene forzosamente que tener un mal pronóstico reproductivo.

El diagnóstico de aborto de causa autoinmune requiere de la detección de los anticuerpos antifosfolipídicos circulantes (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina o antifosfatidil-serina) en dos determinaciones separadas con un mínimo de ocho semanas; y en caso de sospecha clínica fundada, puede ser aconsejable repetir la determinación si ésta resultó negativa en una primera instancia.

El origen y papel de los referidos anticuerpos en estos trastornos aún no están totalmente definidos. Es posible que los anticuerpos antifosfolipídicos sean un marcador de una patología desconocida que también produzca la sintomatología o que sean la causa de la infertilidad, probablemente induciendo una vasculopatía decidual (en forma de necrosis fibrinoide), trombosis vascular en la circulación uteroplacentaria e infartos placentarios.

La incidencia de anticuerpos antifosfolipídicos circulantes en pacientes con abortos de repetición es de alrededor de un 10%, pero estas pacientes tienen más de un 85% de posibilidades de no conseguir un hijo vivo si quedan de nuevo gestantes y no reciben tratamiento.

### Aborto de repetición de causa autoinmune.

Por autoinmunidad se entiende la disparidad genética entre individuos de la misma especie.

El cigoto debe ser considerado un injerto semialogénico respecto a la madre, que actúa de huésped. En condiciones normales resulta indiferente a la inmunidad materna. Si esto no fuera así el sistema inmunitario materno podría interferir el desarrollo de la unidad feto-placentaria, provocando el aborto. El producto de la gestación desencadena una respuesta inmunitaria dominada fundamentalmente por el brazo humoral (productor de anticuerpos, asociado a un perfil de respuesta linfocitaria Th2), frente al brazo celular (acción de los linfocitos T responsables del rechazo del injerto y dominancia de las células Th1), y esa “dominancia” humoral resulta esencial para evitar el rechazo del autoinjerto fetal. Carecemos, sin embargo, de un método diagnóstico adecuado y fiable que permita identificar a las parejas en las que la alteración autoinmune puede ser la causa del aborto.

## **VII.- Factores ambientales**

Sobre este particular, y debido a la alarma social creada por diversos estudios observacionales, conviene reseñar que la exposición a campos magnéticos de baja frecuencia aún no ha sido definitivamente establecida como un factor asociado al aborto de repetición.

## **VIII.- Factores psicológicos**

Acién y colaboradores analizaron el concepto y causas de esterilidad de origen psicológico, destacando la importancia actual de la ingerencia externa y, especialmente, del estrés psicosocial.

La existencia de factores femeninos causales de esterilidad parece originar estrés y preocupación en el varón que se manifestarían por astenospermia; y a la inversa, los factores masculinos probablemente inducen alteraciones funcionales femeninas (hiperprolactinemias leves, insuficiencias lúteas), contribuyendo todo ello a la esterilidad a través de influencia psicológica. Y lo mismo ocurre desde el punto de vista de la infertilidad. Sin embargo, aunque no hay duda de que el problema que supone la pérdida de sucesivos embarazos puede asociarse a trastornos psicológicos, lo difícil es establecer una relación causa-efecto en uno u otro sentido.

Lo que resulta fuera de toda duda es que la paciente con abortos de repetición necesita de un apoyo psicológico adecuado tanto durante las exploraciones como con el transcurso de una gestación ulterior, lo que puede contribuir a mejorar significativamente los resultados obstétricos<sup>28</sup>.

## **IX.- Otros**

La mayoría de asociaciones descritas entre estos factores y el aborto de repetición son circunstanciales o están basadas en estudios retrospectivos o análisis epidemiológicos cuyos resultados con frecuencia son opuestos<sup>3</sup>.

Algunas evidencias relacionan la hipersecreción de hormona luteinizante en la fase folicular, la presencia de anticuerpos antiespermáticos en suero materno, la oligospermia severa, la oligomenorrea, los heteromorfismos cromosómicos, la deficiencia de factor XII o la presencia de altos títulos de Ig G frente a *Chlamydia trachomatis* con el aborto habitual, pero muchos de estos factores (por ejemplo el masculino-seminal) no se aceptan hoy día como causa. Sobre este último particular, existe consenso general en la literatura de que si no es por demostración de alteraciones del cariotipo en sangre periférica o en los estudios meióticos, puede decirse que el papel del factor masculino en la etiología de la infertilidad es

desconocido. De hecho, diferentes estudios señalan que el seminograma no constituye una prueba diagnóstica esencial en el estudio del aborto de repetición y que sólo es útil en la valoración de una posible dificultad de gestación en la pareja tras los abortos previos.

Por otra parte, la aplicación de tratamientos (médicos y quirúrgicos) sin adecuado control y bajo la única premisa de conseguir un hijo vivo como muestra de que la causa tratada era la responsable de la infertilidad, añade una mayor dificultad al estudio general de los factores asociados al aborto de repetición. Además, no resulta infrecuente que la pareja influya sobre el médico para que éste instaure tratamiento de cierto trastorno identificado a pesar de que aún no se haya completado el estudio de infertilidad.

No debemos pasar por alto que con frecuencia pueden identificarse varias causas posibles en cualquier paciente con aborto habitual y que el tratamiento de una causa, aun consiguiendo un recién nacido vivo, no fuese la terapia del verdadero factor responsable. Así pues, la detección de un factor etiológico rara vez supone un factor concluyente de la causa y cualquier estudio correcto en términos de infertilidad deberá incluir la evaluación de todos y cada uno de los principales factores implicados, sin olvidar que, incluso sin tratamiento alguno, las posibilidades de conseguir un recién nacido vivo espontáneamente son de entre el 54 y el 75% de los casos. Cualquier tratamiento propuesto debiera entonces ser valorado en términos de beneficio sobre esta tasa de “curación espontánea”<sup>3</sup>.

## **1.4.2 EDAD DE LOS MIEMBROS DE LA PAREJA**

### ***I.- EDAD MATERNA***

Es el principal factor asociado a la aparición de aborto espontáneo. En mujeres sin otros factores de riesgo para presentarlo, conforme mayor es la edad, mayor es la incidencia de dicha complicación.

Este aumento de riesgo conforme se incrementa la edad de la madre no puede ser atribuido exclusivamente a la mala calidad ovocitaria secundaria al aumento de la edad, pues en estudios con gestaciones obtenidas mediante donación de ovocitos los resultados son equiparables a los anteriores, una vez que la fase de implantación ha finalizado<sup>29</sup>. Dicha circunstancia ha hecho que se empiecen a contemplar otros factores como el “envejecimiento” uterino como contribuyentes al aborto espontáneo.

Un amplio estudio llevado a cabo con más de 1.200.000 mujeres permitió estratificar el riesgo de aborto espontáneo según la edad materna<sup>8</sup> en:

<b>GRUPOS DE EDAD MATERNA</b>	<b>RIESGO DE ABORTO ESPONTÁNEO</b>
12-19	13,3 %
20-24	11,1 %
25-29	11,9 %
30-34	15,0 %
35-39	24,6 %
40-44	51,0 %
45 o más	93,4 %

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, desde 1990 hasta 2003 el porcentaje de embarazadas que tenía más de 30 años en el momento de su primer parto pasó del 36,7% al 61,1 %. En 1990 la proporción de mujeres embarazadas mayores de 35 años era del 10.45%, tasa que ha alcanzado el 22.34% en 2003 y que parece seguir una tendencia posterior ascendente. Estos datos sustentan la teoría del “progresivo envejecimiento” de la población de mujeres embarazadas de nuestro país, con las consecuencias que de ello se derivan<sup>30</sup>.

Las gráficas poblacionales de riesgo gestacional tienen en muchas ocasiones una forma de “U”, observándose un incremento de riesgo en los extremos, es decir, en las gestaciones de madres muy jóvenes y en las gestaciones de madres de edad avanzada.

El incremento de riesgo de cromosomopatía asociado a una edad parental elevada, está muy bien documentado<sup>31</sup>, aunque no tan bien explicado; y tampoco está claro si el riesgo aumenta de forma gradual o si por el contrario existen puntos de inflexión que a su vez garanticen la existencia de programas de cribado basados en la edad.

Dejando al margen factores socioeconómicos, se considera que la edad óptima reproductiva en la mujer se encuentra entre los 18 y los 34 años, una vez finalizado el desarrollo puberal y ya terminada la etapa de crecimiento y maduración<sup>30</sup>. En cualquier caso, no existe consenso para definir la edad límite a partir de la cual aumenta excesivamente el riesgo de aborto espontáneo. Probablemente se encuentre en torno a los 35 años, pues desde el punto de vista perinatal, el embarazo de una mujer en este rango de edad, es considerado de alto riesgo obstétrico, dada su estrecha relación con resultados adversos gestacionales: aborto espontáneo, embarazo ectópico, malformaciones fetales, hipertensión y

## INTRODUCCIÓN

diabetes, placenta previa, parto dificultoso, parto por cesárea, neonato de bajo peso al nacer, depresión neonatal y muerte fetal y neonatal<sup>32,33</sup>.

Las gestantes de mayor edad presentan un riesgo superior de gestación aneuploide, determinado por la elevada proporción de ovocitos portadores de alteraciones cromosómicas. Hasta el momento no está claro por qué, si todas las mujeres tienen ovocitos anómalos en el ovario, el riesgo de alteraciones cromosómicas aumenta con la edad. Se han considerado dos hipótesis<sup>30</sup>:

1.- Los ovocitos que se encuentran en mejor estado son los que maduran en los primeros ciclos.

2.- Las mujeres más jóvenes tienen menos probabilidad de llevar a término una gestación con una alteración cromosómica, al poseer un mejor mecanismo de filtrado para las anomalías embriofetales.

## **II.- EDAD PATERNA**

En cuanto al varón y la gametogénesis, al igual que ocurre en la mujer, es posible que con la edad se acumulen mutaciones en las espermatogonias, con el riesgo de que dichas alteraciones aparezcan en la descendencia. Se estima que más del 20% de los ovocitos de cualquier mujer presentan alteraciones cromosómicas, cifra mucho mayor que la que se maneja para las alteraciones de los espermatozoides; por este motivo se asume que la mayoría de alteraciones cromosómicas constitucionales tienen un origen materno<sup>34</sup>, quedando la edad paterna relegada a un segundo plano, como factor contribuyente en la aparición de malformaciones congénitas. Por otra parte, y dado que generalmente existe una asociación entre la edad del padre y la edad de la madre, resulta difícil diferenciar ambos efectos<sup>35</sup>. Aun así, la contribución global paterna a las alteraciones cromosómicas, se cifra en torno al 10%.

Respecto a las enfermedades autosómicas dominantes causadas por nueva mutación, se ha observado que el riesgo es 4 a 5 veces superior en padres mayores de 40 años que en padres de 20-25.

En las enfermedades multifactoriales se ha evidenciado recientemente una asociación entre la aparición de paladar hendido, no dependiente de la edad de la madre, con un incremento global de 1.58 (CI 1.20-2.08), estimándose que por cada 10 años más que tenga el padre el riesgo de paladar hendido aumenta un 12 % mientras que el riesgo de aparición de defectos de tubo neural es 2.5 veces superior (CI 1.2-5.5) en hijos de padres entre 45-49 años.

Finalmente, se desconocen en gran medida los motivos por los que los varones adolescentes tienen mayor riesgo de aparición de descendencia con malformaciones congénitas. Los riesgos que se han descrito más consistentemente son: defectos de tubo neural, malformaciones cardíacas, gastroquisis e hipospadias<sup>30,35</sup>.

### **1.4.3 ABORTOS PREVIOS**

La existencia de antecedente de aborto espontáneo en gestaciones anteriores implica un mayor riesgo de repetición del mismo, estimado en un 20% después de un aborto, un 28% después de dos y un 43% después de tres<sup>36</sup>.

### **1.4.4 CONSANGUINIDAD ENTRE LOS MIEMBROS DE LA PAREJA**

Se considera que existen tres grados de consanguinidad, entendiendo por primer grado la pareja formada entre dos primos hermanos, segundo grado entre primos segundos y tercer grado entre primos terceros.

En los matrimonios consanguíneos aumenta la probabilidad de que ambos progenitores sean portadores de una misma mutación. Dicha probabilidad, que aumenta con el grado de consanguinidad y el número de genes compartidos, implica un riesgo genético para la descendencia.

En general, el riesgo estimado de malformación congénita grave en matrimonios consanguíneos en tercer grado consiste en un incremento del 3% sobre el nivel poblacional basal.

El riesgo real se calcula en base a que todos somos portadores de al menos un gen recesivo potencialmente causante de enfermedad grave y de dos genes que podrían originar una enfermedad letal<sup>37</sup>.

En la tabla que sigue se recogen los grados de consanguinidad, el número de genes compartidos y la posibilidad de homocigotidad en la descendencia :

<b>GRADO DE PARENTESCO</b>	<b>GENES COMPARTIDOS</b>	<b>RIESGO DE HOMOZIGOSIDAD</b>
Primer grado: - Hermanos. - Padres. - Hijos.	1/2	1/4
Segundo grado: - Tíos. - Sobrinos.	1/4	1/18
Tercer grado: - Primos hermanos.	1/8	1/16

Tomado de: *Orera Clemente M. Prevención de las enfermedades genéticas. En Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad y Consumo, ed. Guía para la Prevención de Defectos Congénitos. Subdirección General de Cartera de Servicios y Nuevas Tecnologías. Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones; 2006. p.39-43.*

### **1.4.5 DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU)**

En aquellos casos de gestación en los cuales el dispositivo permanece en cavidad uterina, la acción local proinflamatoria del DIU aumenta el riesgo de aborto. El mecanismo fisiopatológico subyacente para este proceso parece ser el aumento de liberación local de prostaglandinas, así como la posible corioamnionitis asociada<sup>3</sup>.

### **1.2.6 PATOLOGÍA MATERNA**

Aquellos procesos patológicos maternos que suponen una afectación general se relacionan con la pérdida del embarazo en función del grado de repercusión que tengan sobre la fisiología materna. Así pues, ante un inadecuado control estas

enfermedades podrían condicionar abortos de repetición en caso de que el agente causante persistiera en las sucesivas gestaciones.

La **patología local uterina** (tumoraciones, malformaciones e incompetencia cervical) afectarán en mayor o menor medida según la repercusión que tengan sobre la propia estructura anatómica uterina (ver capítulo 1.4.1). Dentro de este apartado y comprendido en el capítulo de tumoraciones uterinas, merece especial atención el grupo de los fibromas uterinos, por su elevada prevalencia poblacional y por ser fuente de amplia controversia. Su papel será analizado en el capítulo 1.4.6.1 de la presente introducción.

Se ha podido comprobar un aumento en la incidencia de abortos espontáneos cuando aparece **fiebre materna** durante el embarazo. En cualquier caso, la fiebre deberá ser entendida como un antecedente (y no como una causa) relacionado con un proceso infeccioso, verdadero responsable último de la complicación<sup>3</sup>.

Existen referencias en investigación animal que reconocen la hipertermia materna como un teratógeno. En base a estos hallazgos se sospecha un efecto equiparable en humanos. Los efectos malformativos más frecuentemente relacionados con la hipertermia afectan al sistema nervioso central (incluyendo el tubo neural) y el corazón. A pesar de ello, existe una tendencia generalizada a infravalorar el riesgo real de la hipertermia en el embarazo<sup>38,39</sup>.

Los datos relacionados con estos efectos se refieren a elevaciones de la temperatura corporal por fiebre de al menos 38,9 grados centígrados durante varios días, aunque otros se refieren a fuentes de calor externas como saunas<sup>39</sup>.

En relación con los **procesos infecciosos**, la vaginosis bacteriana en el embarazo precoz debe ser considerada un importante factor de riesgo para la aparición de aborto espontáneo<sup>40</sup>. Entre las **infecciones crónicas**, la que mayor trascendencia presenta actualmente por el riesgo de transmisión vertical, es la producida por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)<sup>41</sup>.

Los **procesos crónicos** mas frecuentes con riesgo teratógeno son la diabetes mellitus, los trastornos del tiroides, la epilepsia, la hipertensión arterial, y el asma. Menos frecuentes, pero también con posibles riesgos teratógenos, son las enfermedades del tejido conectivo, las cardiopatías, la enfermedad inflamatoria intestinal y los trastornos del ánimo<sup>41</sup>.

El riesgo teratógeno puede provenir de la enfermedad cuando no se encuentra controlada adecuadamente (mal control metabólico de una diabetes, lupus en fase de actividad), del tratamiento (como ocurre con los nuevos fármacos hipotensores Inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina y Antagonistas del Receptor de Aldosterona tipo 2), o también de la dosis del fármaco (necesidad de dosis altas de corticoides en el caso de las conectivopatías).

La especial relevancia clínica de algunas de estas entidades obliga a dedicarles un capítulo propio a continuación:

#### **1.4.6.1 FIBROMAS UTERINOS**

Los fibromas, también denominados leiomiomas o miomas, son tumores benignos del útero que se presentan en un alto porcentaje de mujeres. Ricos en matriz extracelular, derivan de los miocitos presentes en el miometrio, admitiéndose un origen clonal en su etiología: un único miocito sufre una mutación somática que favorece su proliferación, siendo su crecimiento estimulado por otros factores genéticos y/o ambientales (como los estrógenos y la progesterona)<sup>42</sup>.

Su localización y tamaño resultan claves para determinar su posible interferencia con el proceso reproductivo. Aunque se ha observado que aparecen con mayor frecuencia en pacientes infértiles que en mujeres sin trastornos reproductivos, particularmente en aquellas con aborto habitual, parece poco probable que sean una causa directa de aborto cuando su localización no compromete la cavidad uterina.

En los casos de miomas que distorsionan la cavidad, la alteración vasculomiometrial asociada y el propio efecto masa podrían condicionar una mayor propensión al aborto; aun así, existen también referencias que apuntan hacia una disminución en las tasas de gestación en aquellos casos de leiomioma que no comprometen la cavidad<sup>43</sup>.

Diagnosticados habitualmente por ecografía, se han comunicado prevalencias del 18-40% en pacientes con aborto de repetición, pero difícilmente pueden ser considerados la causa última de la complicación en tan alto porcentaje de casos, pues en la mitad de pacientes existe al menos otra causa asociada con la infertilidad<sup>19,44</sup>.

Dado que no existen opciones de tratamiento médico en el fibroma, su exéresis o la embolización de las arterias de las cuales se nutre constituyen la única opción terapéutica para estas mujeres. Como estas técnicas no son inocuas, deberían aplicarse únicamente cuando exista una justificación sintomática para su tratamiento.

Estudios retrospectivos han indicado un beneficio de la extirpación quirúrgica de los fibromas, en términos de mayor fertilidad tanto para la concepción natural como para la asistida<sup>20</sup>. Para este abordaje quirúrgico existen diferentes métodos entre los que se incluyen la laparotomía, la laparoscopia y la histeroscopia, pero sus ventajas y desventajas relativas en términos de eficacia (fertilidad) y efectos secundarios son objeto de controversia.

Una revisión Cochrane<sup>45</sup> de 2006 no encontró pruebas de que existiese diferencia en el resultado, en cuanto a la tasa de embarazo clínico y la tasa de nacidos vivos se refiere, cuando los fibromas se extrajeron mediante laparotomía o

laparoscopia para tratar la infertilidad. Sí se observaron beneficios no relacionados con la fertilidad asociados a la extracción por laparoscopia, como una menor estancia hospitalaria, menos cuadros febriles y una disminución menos marcada en la concentración de hemoglobina prequirúrgica, comparada con la laparotomía. En cuanto a la extracción histeroscópica de los fibromas con interés reproductivo, no hay pruebas controladas aleatorias convincentes que la apoyen como superior al resto de métodos quirúrgicos<sup>45</sup>.

#### **1.4.6.2 DIABETES MELLITUS**

La Diabetes Mellitus es la enfermedad médica que con mayor frecuencia coincide con el embarazo. En nuestro medio se estima que afecta al 6-14% de las gestantes, aunque esta prevalencia depende de la población estudiada y de la estrategia diagnóstica empleada. Igualmente, la severidad del proceso varía ampliamente de unas mujeres a otras<sup>46</sup>.

Producida por una insuficiencia insulínica absoluta o relativa que determina una alteración en la movilización y aprovechamiento de la glucosa (cuya entrada en la célula se ve dificultada), se manifiesta por hiperglucemia, glucosuria, incremento del catabolismo de ácidos grasos y proteínas y, en algunas pacientes, cetoacidosis.

Sus potenciales repercusiones negativas sobre el curso de la gestación, la salud materna o el resultado perinatal son importantes; por ello se ha intentado realizar una clasificación de las gestantes diabéticas en función del riesgo de complicaciones que cabría esperar. De entre las diversas propuestas, la más sencilla y a la vez más extendida es la que distingue entre diabetes pregestacionales y gestacionales. La diabetes pregestacional la padecen mujeres con Diabetes Mellitus tipo 1 o tipo 2 identificadas antes de que se inicie el embarazo.

La diabetes gestacional la padecen todas aquellas que se diagnostican por primera vez en el curso del embarazo, con independencia del momento de la gestación en que se detecten, de la severidad del trastorno metabólico, del tratamiento que precisen, de su continuidad después del parto o de la posibilidad de que la diabetes estuviese presente antes de la gestación. La propia definición obliga a recatalogar los casos de diabetes gestacional tras el parto, porque puede tratarse en realidad de diabetes pregestacionales no conocidas. Aproximadamente el 10% de las diabéticas embarazadas son pregestacionales, y el 90% restante, gestacionales<sup>47</sup>.

Siguiendo los criterios de la Asociación Americana de Diabetes, formulados en 1997, se consideran criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus fuera del embarazo<sup>48</sup>:

- Glucemia basal mayor o igual a 126 mg/dl.

## INTRODUCCIÓN

- Glucemia plasmática ocasional mayor o igual a 200 mg/dl, acompañada de síntomas clínicos.
- Test de tolerancia oral a glucosa con glucemia mayor o igual a 200mg/dl a las 2 horas.

Para la Diabetes Gestacional, por convenio se acepta que su diagnóstico se realiza mediante una sobrecarga oral de tres horas con 100 gramos de glucosa, en la cual al menos dos valores igualan o superan el límite establecido de glucemia. Aunque existe diversidad de criterios acerca de los valores límite, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia acepta los establecidos en el III Workshop on Gestational Diabetes Mellitus (en ayunas 105 mg/dl, a la hora 190 mg/dl, a las dos horas 165 mg/dl y a las tres horas 145mg/dl)<sup>49</sup>.

Para la realización de esta prueba diagnóstica, se precisan una serie de requisitos que es necesario cumplir para que la prueba sea valorable. En primer lugar, es preciso realizarla por la mañana, tras un ayuno nocturno de 8-14 horas, después de tres días de dieta libre, con un aporte diario de hidratos de carbono superior a 150 g y actividad normal en el ritmo de vida de la gestante. La prueba consiste en la determinación de la glucemia plasmática en ayunas y la administración oral de 100 gr de glucosa (que deberá tomarse en el plazo de 5 minutos) con posterior determinación de la glucemia a la 1ª, 2ª y 3ª hora. Asimismo, para que la prueba sea valorable, es necesario que la mujer permanezca sentada y sin fumar durante todo el desarrollo de la misma.

El aumento observado de la prevalencia de diabetes gestacional al hacerse universal el cribado de esta patología ha sido motivo de reflexión para los obstetras, planteándose si esta tasa refleja la situación real del proceso<sup>50</sup>.

El feto sustrae de la circulación materna glucosa para su metabolismo y desarrollo. Las hormonas placentarias (progesterona, somatotropina coriónica y, sobre todo, lactógeno placentario), unidas al aumento materno en los niveles de cortisol, prolactina, glucagón y hormona estimulante del tiroides, provocan una resistencia a la insulina que origina un efecto diabético durante el embarazo (el cual aumenta conforme lo hace la edad gestacional). Si la embarazada era previamente diabética, sufrirá una descompensación de su enfermedad; si no lo era y su páncreas responde bien no ocurrirá nada, pero si su reserva pancreática está disminuida aparecerá una intolerancia a hidratos de carbono en grado variable y dependiente de la referida reserva pancreática.

La Diabetes Mellitus durante el embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones tanto en la madre como en la descendencia. La diabetes pregestacional aumenta la frecuencia de malformaciones y abortos en el periodo de organogénesis y de crecimiento intrauterino retardado (CIR) en situaciones de vasculopatía materna secundaria a diabetes. Por otra parte, tanto diabetes gestacional como diabetes pregestacional conllevan una situación de hiperinsulinismo fetal que aumenta el riesgo de macrosomía, pérdida de bienestar fetal (ante o intraparto),

miocardiopatía hipertrófica e inmadurez fetal. Todo ello conlleva un aumento en la frecuencia de distocias, traumatismos obstétricos, cesáreas, síndrome de distrés respiratorio y alteraciones metabólicas neonatales<sup>49</sup>.

Limitándonos al efecto de la diabetes sobre el objeto de nuestra investigación, sus repercusiones sobre el producto de la concepción se podrán clasificar en dos tipos: embriopatía diabética (aborto y malformaciones congénitas, que acontecerán en la primera mitad de la gestación), y fetopatía diabética (alteraciones del crecimiento y metabolismo, retraso de la maduración, especialmente pulmonar, pérdida de bienestar fetal y mortalidad fetal) en la segunda mitad de la gestación. Todas estas complicaciones dependen del grado de trastorno metabólico existente a lo largo de toda la gestación y no sólo del inmediato a su presentación. Dada su especial relevancia en relación con el tema que nos ocupa, señalaremos aquí que las malformaciones congénitas más frecuentes asociadas a la diabetes son las cardíacas y las del sistema nervioso y esquelético. Entre dos y cinco veces más frecuentes entre las diabéticas que en la población normal, y con una etiología probablemente multifactorial, se relacionan con la hiperglucemia, que se traduce en un aumento de los niveles de hemoglobina glicosilada durante el periodo de organogénesis precoz (de la 5ª a la 8ª semana de embarazo)<sup>50</sup>.

Puede que la hiperglucemia actúe alterando los lípidos de membrana o liberando radicales libres. También se ha especulado con que la teratogenicidad aumente entre embriones genéticamente predispuestos o que existan niveles alterados de glucosaminoglicanos, metales o inhibidores de los factores de crecimiento similares a la insulina en estas pacientes, pero los datos aportados resultan aún insuficientes<sup>51</sup>.

Se desconoce la incidencia real del aborto en las mujeres diabéticas, aunque se han comunicado tasas<sup>46</sup> que oscilan entre el 6 y el 29%. Tampoco es del todo conocida la fisiopatología subyacente a dicha complicación, aunque se baraja la hipótesis de la alteración vascular placentaria, responsable de una deficiente nutrición embrionaria. También es probable que un alto porcentaje de huevos abortivos contenga anomalías estructurales importantes. En cualquier caso sí es evidente la estrecha relación existente entre aborto y control metabólico en el periodo periconcepcional, de manera que la frecuencia aumenta cuando los niveles de hemoglobina glicosilada están elevados<sup>52</sup>.

Los cambios hormonales fisiológicos del embarazo no son sólo el desencadenante de la intolerancia glucídica subyacente en la diabetes gestacional, sino que también son los responsables de las modificaciones en las necesidades insulínicas de las pacientes con diabetes pregestacional, condicionando un posible deterioro temporal del control metabólico. Asimismo, el embarazo puede favorecer el inicio y/o progresión de determinadas complicaciones vasculares específicas de la diabetes pregestacional como la retinopatía<sup>49</sup>.

## INTRODUCCIÓN

La aparición de diabetes gestacional, además, constituye un marcador de prediabetes, dada la alta frecuencia de desarrollo posterior tanto de Diabetes Mellitus tipo 2 como de síndrome metabólico (dislipemia, obesidad e hipertensión asociadas). Ocasionalmente la diabetes gestacional manifiesta una disminución de la reserva pancreática secundaria a destrucción autoinmune de la célula  $\beta$  (Diabetes Mellitus tipo 1 latente), dando lugar posteriormente a una Diabetes Mellitus tipo 1. Por otra parte, los niños que durante el desarrollo intrauterino se han desenvuelto en un ambiente metabólico hiperglucémico, tienen más riesgo de desarrollar obesidad, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado e incluso un síndrome metabólico en la vida adulta<sup>49</sup>.

El tratamiento de la diabetes en la mujer embarazada asienta sobre tres grandes pilares: dieta, ejercicio físico e insulinoterapia. Ésta última adquiere una especial relevancia en las pacientes con diabetes pregestacional. El objetivo final de la terapia en estas pacientes será lograr un perfil glucémico lo más próximo posible al de las gestantes no diabéticas<sup>49</sup>.

Existe gran controversia con respecto al nivel bajo el cual se debe controlar la glucosa en sangre. Una revisión Cochrane realizada por Walkinshaw 2006 concluyó que 25 años después de demostrar por primera vez una mejoría en el resultado del embarazo cuando se controla la glucemia en las mujeres con diabetes, aún no está claro cuán estrechamente se debe controlar para alcanzar un resultado óptimo<sup>53</sup>. En general se ha acordado que el nivel óptimo de hemoglobina glucosilada es entre 4 y 8 mmol/l<sup>54</sup>; sin embargo, incluso las mujeres con diabetes establecida del tipo 1 ó 2, rara vez alcanzan estos niveles<sup>55</sup>.

Desde la introducción de la insulina como tratamiento para la diabetes, las tasas de mortalidad y morbilidad han mejorado; sin embargo permanecen significativamente mayores que las de la población general.

El control del nivel de glucosa en sangre se debe considerar un proceso continuo<sup>56</sup>; diferentes umbrales de control se han asociado con diferentes complicaciones fetales. Estas complicaciones incluyen mayores tasas de aborto espontáneo, mortalidad, anomalías congénitas y macrosomía. Recientemente se ha informado que las tasas de malformaciones congénitas en recién nacidos de mujeres con diabetes varían entre 83 y 94 por 1000 nacimientos, comparadas con una tasa de entre 9,7 y 21,3 en la población general<sup>57,58</sup>.

Se ha podido constatar que un mal control metabólico de la diabetes en el momento de la concepción, incrementa el riesgo de defectos congénitos en el Sistema Nervioso Central (Defectos del Tubo Neural), cardiopatías (malposición de grandes vasos), alteraciones del macizo orofacial (labio leporino) y alteraciones de miembros y de columna<sup>59</sup>.

La dieta, o como lo define Jovanovic, el “tratamiento médico nutricional”, es la piedra angular del tratamiento de estas pacientes<sup>60</sup>. En la mayoría de ellas resulta suficiente para lograr el objetivo buscado, bien de forma aislada o asociado con un

ejercicio programado. En las diabéticas pregestacionales nunca debe emplearse como único tratamiento, pero se comprueba que tiene un papel fundamental para mantener los perfiles glucémicos equilibrados.

La dieta debe ser normocalórica, no restrictiva y en la medida de lo posible adaptada a las necesidades nutricionales y el estilo de vida de cada paciente. Solamente con las dietas “individualizadas” se logra un mejor cumplimiento del tratamiento y es más fácil lograr el objetivo deseado, es decir la normoglucemia en el caso de la diabética gestacional<sup>60</sup>.

La cantidad diaria de calorías debe ser suficiente para cubrir las necesidades de la gestante, y permitir el normal crecimiento del feto, evitando tanto la macrosomía (ligada estrechamente a la hiperglucemia posprandial) como el crecimiento intrauterino retardado (asociado a las dietas muy restrictivas)<sup>61</sup>. Se debe intentar lograr un incremento de peso durante todo el embarazo de 9-11 Kg en las gestantes con un peso previo normal. Para lograr este objetivo, se recomienda en la actualidad un aporte de 30 Kcal/Kg/día, que se ha demostrado suficiente para realizar esta ganancia de peso sin producir hiperglucemia posprandial. En las pacientes con sobrepeso previo a la gestación, se recomienda una restricción calórica hasta 12 Kcal/Kg/día, y un incremento de la misma hasta 40 Kcal/Kg/día en las que presentaban bajo peso previo o actividad aumentada durante el embarazo<sup>62</sup>.

La composición de la dieta debe ser equilibrada y nunca restrictiva para los hidratos de carbono. Se deben evitar los carbohidratos de absorción rápida (azúcares, bebidas azucaradas, pastelería y bollería) y favorecer que la proporción de los hidratos de carbono que se tomen sean del tipo de absorción lenta (legumbres, pasta, patata y verduras).

Para evitar hipoglucemias y cetonurias por ayuno prolongado e hiperglucemias posprandiales, problemas frecuentes en estas pacientes, se insiste en el cumplimiento tanto de la dieta como en la distribución racional de la misma. Se recomienda realizar, aparte de las tres comidas básicas (desayuno, comida y cena), dos pequeños suplementos a media mañana y a media tarde con períodos interingesta no menores de 3 horas y un aporte extra antes de dormir para evitar la hipoglucemia de ayuno o prolongado. Por tanto, en la educación dietética de estas pacientes, hay que insistir en la importancia que tiene el cumplimiento no solo de la composición de la dieta (alimentos y elaboración) sino también de los horarios, manteniendo intervalos ni muy prolongados ni muy próximos entre las ingestas<sup>61</sup>.

En general en todas las pacientes, salvo en las que presenten una contraindicación por otro motivo médico u obstétrico, se recomienda la práctica de un ejercicio diario regular y moderado compatible con el estado gestacional y con el estilo de vida de la paciente. Aun así no existe evidencia suficiente para recomendar o desaconsejar que las mujeres embarazadas diabéticas participen en programas de ejercicios físicos. Se necesitan ensayos adicionales, con muestras de mayor tamaño, que incluyan mujeres con diabetes gestacional y posiblemente diabetes tipo 1 y 2,

para evaluar esta intervención, pero los efectos comprobados en pacientes no gestantes hacen plausible una intensa implicación del ejercicio en el control glucémico<sup>63</sup>.

El ejercicio físico aumenta el consumo de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina, y esto en el caso de las diabéticas gestacionales puede evitar en algunas la necesidad de iniciar tratamiento insulínico al disminuir la insulinoresistencia<sup>64</sup>. En el caso de las diabéticas tipo 1 el ejercicio no tiene tanto valor como la insulina o la dieta como arma terapéutica, y nunca puede plantearse como una alternativa. Si se practica, ya sea de forma regular o esporádica, su realización debe ser conocida por el equipo que controla a la gestante debido a su repercusión sobre el perfil glucémico de la paciente.

Se debe recomendar que la práctica de ejercicio físico sea regular, a horas fijas, y con una duración más o menos constante, y se debe educar a la paciente sobre su repercusión sobre las necesidades de insulina, así como la necesidad de ajuste de dosis para evitar descompensaciones. Las gestantes con un grado bueno de educación diabetológica, saben que su práctica disminuye las necesidades de insulina, y debe recomendarse disminuir la dosis anterior a su realización para evitar las hipoglucemias<sup>61</sup>.

En relación a la terapia farmacológica, existen varios métodos para la administración de insulina a las mujeres que la requieren durante el embarazo. Convencionalmente, se ha administrado por vía subcutánea en forma de un régimen basal/bolo, a menudo denominado inyecciones diarias múltiples. Este régimen consta de bolos de insulina de acción corta antes de las comidas y una inyección basal vespertina posterior de insulina de acción prolongada, generalmente administrada con dispositivos de inyección tipo lapicero. La ventaja de la inyección diaria múltiple es que los niveles de azúcar en sangre pueden ser estrechamente controlados mediante el ajuste frecuente y autorregulado de la dosis, lo cual es necesario debido a las necesidades dinámicas de insulina durante el embarazo<sup>65</sup>.

Un método alternativo de administración de insulina es la bomba de infusión continua subcutánea. Potencialmente, la bomba mantiene la tasa basal de insulina y reduce el riesgo tanto de hipoglucemia como de hiperglucemia en ayunas (el fenómeno del alba) y mejora el cumplimiento de la paciente, ya que la mujer no tiene que inyectarse constantemente insulina<sup>66</sup>.

Un metaanálisis reciente de los ensayos controlados aleatorios que evaluaron el control glucémico con la inyección continua subcutánea en comparación con la inyección diaria múltiple no identificó un aumento en el riesgo de cetoacidosis con el uso de bombas de inyección subcutánea<sup>67</sup>, pero puede que ello se deba a la corta duración y al informe deficiente de los ensayos. También es probable que hayan influido las mejoras en la tecnología de la bomba.

En relación a los tipos de insulina, existen dos preparados básicos: los análogos de la insulina de acción corta y la insulina humana regular. Los primeros proporcionan un ciclo de tiempo de acción más fisiológico. Algunos autores han indicado que su uso, comparado con la insulina humana regular, reduce los episodios de hipoglucemia y mejora el control metabólico<sup>68,69</sup>. Sin embargo, una revisión Cochrane reciente sobre la insulina humana regular versus análogos de la insulina de acción corta en pacientes con Diabetes Mellitus<sup>70</sup> concluyó que debido a la mala calidad de los ensayos incluidos en el metanálisis, al parecer sólo hubo un beneficio insignificante con los análogos de la insulina de acción corta comparados con la insulina humana regular en la mayoría de los pacientes con diabetes tratados con insulina. Así pues, por el momento no hay datos suficientes para establecer conclusiones en relación al tipo de insulinización óptima<sup>71</sup>.

Actualmente la mayoría las mujeres se tratan según sus preferencias y las de su equipo médico. Y según la disponibilidad en un área particular. Diferentes umbrales del control de la glucosa se asocian con diferentes complicaciones fetales como aborto espontáneo, mortalidad, anomalías congénitas y macrosomía. La normalización del nivel de glucemia en el período preconcepcional y durante el embarazo dará lugar a un beneficio general.

### **1.4.6.3 TRASTORNOS TIROIDEOS**

Las hormonas tiroideas son esenciales para la regulación y estimulación del metabolismo, el control de la temperatura y el crecimiento y normal desarrollo materno-fetales<sup>72</sup>. Su síntesis y liberación se encuentran muy finamente controladas por un complejo mecanismo hormonal de retroalimentación, en el cual la glándula hipofisaria juega un papel preponderante: el hipotálamo secreta hormona liberadora de tirotropina (TRH), la cual estimula la liberación de la hormona estimuladora del tiroides o tirotropina (TSH) por la adenohipófisis. La TSH accede al torrente circulatorio y se une a los receptores del tiroides, donde controla la producción y liberación de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), que a su vez inhiben la liberación de TSH por la hipófisis. Parte de la T3 es secretada por el tiroides, pero la mayor proporción se produce por desyodación de T4 en los tejidos periféricos. Tanto la T4 como la T3 circulan en la sangre unidas a proteínas transportadoras (principalmente globulina transportadora de hormonas tiroideas o TBG, transtiretina y albúmina).

En estados de aumento de las proteínas transportadoras (embarazo, estímulo estrogénico, cirrosis, hepatitis y trastornos hereditarios) se encuentran niveles aumentados de T3 y T4 totales, con concentraciones de hormonas libres normales. A la inversa, en enfermedades sistémicas graves, hepatopatía crónica y síndrome

nefrótico se encuentran niveles bajos de T3 y T4, totales con concentraciones normales de hormonas libres<sup>73</sup>.

La interrelación tiroides-gestación es recíproca. El embarazo influye en la normal función del tiroides, del mismo modo que las disfunciones tiroideas pueden afectar la fertilidad de la mujer, el curso del embarazo establecido, la salud fetal y el estado materno y del recién nacido en el postparto. Además, las funciones tiroideas materna y fetal están íntimamente ligadas y ciertos cuadros gestacionales, como la hiperemesis gravídica o la mola hidatiforme pueden alterar también la función tiroidea<sup>74,75</sup>.

Durante el embarazo la glándula tiroides aumenta ligeramente de tamaño, por hiperplasia e hiperemia. Como hemos señalado, aumentan la T3 y T4, pero la función tiroidea es normal. La función tiroidea de la mujer gestante está modulada por tres factores: el aumento de HCG (que estimula a la glándula tiroides), el aumento en la excreción urinaria de yoduros (con descenso de su concentración plasmática) y el aumento de la globulina transportadora (TBG) en el primer trimestre. La captación de yodo por el tiroides está aumentada y se mantiene alta en el postparto inmediato. Los niveles de TBG llegan al doble de valores normales y su aclaramiento hepático disminuye. En cuanto a las hormonas tiroideas, aproximadamente el 85% de ellas son transportadas durante el embarazo unidas a la TBG, que aumenta su capacidad de fijación; el otro 15% lo hacen junto a la prealbúmina (TBPA).

Los niveles de T3 y T4 aumentan desde el inicio de la gestación y se mantienen altas hasta después del parto. Está aumentada la fracción unida a proteínas, mientras que la libre es igual o ligeramente menor al final del proceso. Sin embargo, las determinaciones plasmáticas del índice de tiroxina libre pueden ser falsamente elevadas por infravaloración de los niveles de TBG<sup>75</sup>. Un último factor a contemplar en relación con el efecto del embarazo sobre la función tiroidea es que la propia gestación provoca alteraciones de la respuesta inmunológica, con una disminución global de las respuestas inmunes y de los títulos de anticuerpos antitiroideos<sup>76</sup>.

Las enfermedades tiroideas son la segunda alteración endocrina en frecuencia entre las mujeres en edad reproductiva. Tal circunstancia hace que no resulte infrecuente encontrar mujeres embarazadas con alguna disfunción tiroidea. Los trastornos del tiroides son consecuencia fundamentalmente de procesos autoinmunitarios que estimulan la producción excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo, tiroxicosis) o provocan destrucción de la glándula y producción insuficiente de hormonas tiroideas (hipotiroidismo)<sup>73</sup>. Como ya se ha señalado, las enfermedades autoinmunes de la glándula tiroides son muy frecuentes entre las mujeres en edad reproductiva.

La causa más frecuente de bocio difuso es la tiroiditis crónica autoinmune conocida también como tiroiditis de Hashimoto, en donde la mayoría de las pacientes se encuentran eutiroideas y el diagnóstico se realiza mediante la determinación de

títulos altos de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (anti-TPO) o de concentraciones séricas elevadas de anticuerpos contra la tiroglobulina (anti-Tg)<sup>77</sup>.

En mujeres embarazadas con enfermedad de Graves ya sea activa o inactiva, se debe determinar la presencia de inmunoglobulinas estimulantes de tiroides (TSI), las cuales son anticuerpos contra los receptores de TSH que pertenecen a la clase de inmunoglobulinas G (IgG). Cuando se encuentran en títulos elevados de TSI, éstos pueden cruzar la placenta y estimular la glándula tiroides fetal. Se considera que títulos por encima del 500% de actividad basal (normal < 8%) son predictivos de hipertiroidismo fetal o neonatal; sin embargo, debido a su alto costo sólo deben realizarse bajo circunstancias especiales en embarazos de alto riesgo<sup>77</sup>.

En pacientes con tiroiditis crónica se han encontrado títulos elevados de anticuerpos inhibidores, los cuales bloquean la producción de TSH y, al cruzar la barrera placentaria, pueden bloquear la secreción de hormonas tiroideas fetales, condicionando hipotiroidismo en el recién nacido. Esta forma de hipotiroidismo, aun siendo transitorio (con duración de unos cuantos meses), corresponde aproximadamente al 10% de todos los casos de hipotiroidismo neonatal<sup>77</sup>.

En la siguiente tabla se pueden observar resumidos los cambios que experimenta la función tiroidea, tanto en gestaciones normales como en embarazos complicados con enfermedad tiroidea:

	<b>TSH</b>	<b>T4 libre</b>	<b>Índice T libre</b>	<b>T4 total</b>	<b>T3 total</b>	<b>RT3U</b>
<b>Normal</b>	=	=	=	↑	↑	↓
<b>Hipertiroidismo</b>	↓	↑	↑	↑	↑ ó =	↓
<b>Hipotiroidismo</b>	↑	↓	↓	↓	↓ ó =	↑

Con respecto al paso transplacentario de las diferentes hormonas tiroideas y de distintas medicaciones que se emplean en el tratamiento de las enfermedades tiroideas, hay que señalar lo siguiente:

- TSH materna: no atraviesa la placenta
- T4-T3 maternas: sólo pequeñas fracciones atraviesan la placenta.
- TRH, yodo, TSI, TBII: cruzan la placenta.
- Tioamidas (Propiltiouracilo, Metimazol) y β-bloqueantes adrenérgicos: cruzan la placenta.

Así pues, el conocimiento de las alteraciones del eje hipotalamo-hipófiso-tiroideo que ocurren durante el embarazo en una mujer eutiroides, permite diferenciar cambios meramente fisiológicos en los niveles hormonales de aquellos otros que implican patología. Los avances en investigación sobre transferencia placentaria avalan la importancia de la contribución materna, sobre todo en la primera mitad de la gestación, cuando el aporte de T4 de la madre es primordial para el adecuado desarrollo y mantenimiento, tanto del trofoblasto como del sistema nervioso central fetal, particularmente en áreas yodo deficientes<sup>25,78</sup>.

En lo que respecta a la disfunción del tiroides durante el embarazo, se puede afirmar que no es una asociación infrecuente y puede pasar fácilmente desapercibida debido al estado hipermetabólico propio del embarazo. Si no se hace a tiempo el tratamiento adecuado, tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden afectar adversamente a la madre y al feto<sup>25</sup>.

### **▪ HIPOTIROIDISMO**

El hipotiroidismo clínico se presenta en torno al 0,5 ‰ de todos los embarazos<sup>75</sup>.

Se debe sospechar ante la presencia de los síntomas clásicos, consistentes en una “reducción de la actividad metabólica”: astenia, estreñimiento, intolerancia al frío, calambres musculares, caída del cabello, piel seca, reflejos tendinosos con fase de reposo prolongada y síndrome del túnel carpiano.

Se estima que un tercio de las pacientes tiene los síntomas clásicos, otro tercio moderados y el restante es asintomático, a pesar de existir una alteración funcional evidente. La ausencia de bocio no debe ser causa para descartar la sospecha. En muchas ocasiones es difícil descubrir el cuadro debido al hipermetabolismo que supone el embarazo “per se”<sup>79</sup>.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante analítica sérica, en la cual se objetivan un aumento de TSH con descenso de T4 y T3 y, con gran frecuencia, la presencia de anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina. La determinación sérica de T3 no es útil en el diagnóstico de hipotiroidismo<sup>80</sup>.

La determinación de anticuerpos antitiroideos es útil para el diagnóstico de la enfermedad de Hashimoto y para predecir el hipotiroidismo neonatal y la tiroiditis postparto<sup>75</sup>. Si los anticuerpos antitiroideos están presentes en el primer trimestre, desarrollarán hipotiroidismo el 40% de las pacientes<sup>74</sup>.

Deberán contemplarse en el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo en la gestación los siguientes procesos:

**1.- Tiroiditis de Hashimoto.**

Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (en casi todos los pacientes) y anticuerpos antitiroglobulina (en el 50-70% de los pacientes)<sup>75</sup>.

Su prevalencia en mujeres en edad genésica es del 8-10% y el 75-80% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto están eutiroideos<sup>75</sup>. Ante la presencia de una tiroiditis de Hashimoto con un nódulo dominante se recomienda punción de la glándula, para descartar un linfoma o un carcinoma tiroideo<sup>81</sup>.

**2.- Hipotiroidismo post-tratamiento ablativo con cirugía o Iodo131.**

**3.- Consumo de fármacos antitiroideos (tionamidas, yoduros y litio) o inductores enzimáticos que aceleran el aclaramiento de tiroxina: carbamacepina, fenitoína, rifampicina<sup>75</sup>.**

**4.- Pacientes tratados con amiodarona. Inhibe la conversión de T4 en T3 y puede interferir en la acción de la T3<sup>75</sup>.**

**5.- Sujetos que siguen tratamiento con hidróxido de aluminio, colestiramina, sulfato ferroso y sucralfato. Todos ellos pueden alterar la absorción intestinal de levotiroxina<sup>75</sup>.**

**6.- Estados carenciales de yodo. España es considerada una zona endémica de déficit de yodo.**

Muchas gestantes son clínicamente eutiroideas pero presentan un hipotiroidismo subclínico cuyo diagnóstico se realiza con la determinación de yodurias. Si la concentración de yodo en orina es  $>5 \mu\text{g}/\text{dl}$  o la cantidad excretada  $>100 \mu\text{g}/\text{día}$ , se puede descartar una deficiencia de yodo<sup>75</sup>.

**7.- Otros: tiroiditis subaguda y supurativa e hipotiroidismo subclínico.**

Todavía no hay datos que avalen la realización de un cribado gestacional para detectar el hipotiroidismo<sup>82</sup>. No obstante, algunos autores recomiendan el cribaje en grupos de riesgo<sup>79</sup> elevado por: tratamiento previo de hipertiroidismo, irradiación cervical tras altas dosis previas, tiroiditis postparto previa, bocio, historia familiar de enfermedad tiroidea, tratamiento con amiodarona, sospecha de hipopituitarismo y Diabetes Mellitus tipo 1. También podrían ser susceptibles de cribado, grupos de riesgo moderado como pacientes con cualquier endocrinopatía o enfermedad autoinmune, sujetos que consumen fármacos que interfieran la función tiroidea o individuos hiperlipidémicos.

Los riesgos del hipotiroidismo durante el embarazo pueden clasificarse en:

**- Maternos:**

Existe un riesgo aumentado de coma mixomatoso, que aunque muy raro presenta una mortalidad del 20%. El cuadro viene definido por la aparición de una facies embotada y sin expresión, con cabello escaso, hinchazón periorbitaria, macroglosia y una piel pálida, empastada y fría. Finalmente se produce un estado de hipotermia y estupor, con depresión respiratoria. Los factores que predisponen al coma mixedematoso son exposición al frío, traumatismo, infección y administración de narcóticos<sup>73</sup>.

Ante la sospecha clínica se debe iniciar el tratamiento con hormona tiroidea, sin esperar a la confirmación analítica. El inicio de la respuesta se suele retrasar 12-24 horas.

**- Fetales. Incluyen:**

- Aumento del riesgo de bajo peso al nacer al incrementarse las probabilidades de padecer una preeclampsia, un desprendimiento prematuro de placenta normoinserta o un parto pretérmino.

- La hipotiroxinemia, especialmente en el primer trimestre, se asocia a déficit del desarrollo motor y cognitivo del recién nacido.

- Aumento de abortos espontáneos, riesgo de pérdida del bienestar fetal, malformaciones y peores resultados perinatales<sup>78,83</sup>. Sobre ese particular, destacaremos aquí que la presencia de anticuerpos antiperoxidasa predice con mayor fiabilidad que el estado de la función tiroidea el riesgo incrementado de aborto y tiroiditis postparto<sup>84</sup>.

- Hipotiroidismo congénito. Se presenta en 1/4000-7000 recién nacidos vivos. Sólo el 5% presenta clínica al nacimiento, posiblemente por efecto del paso transplacentario de la hormona tiroidea materna. El hipotiroidismo materno por déficit de yodo es el que más riesgo tiene de provocar cretinismo neonatal<sup>74,75</sup>.

El hipotiroidismo congénito es prevenible en los neonatos si se inicia el tratamiento de reposición de forma inmediata. Ésta es la razón por la que se realiza el cribaje de esta metabolopatía.

La fertilidad está disminuida en las pacientes con hipotiroidismo. Suelen asociar cuadros de amenorrea con infertilidad, cuyo origen obedece, de una parte, a un aumento de la TRH (que conlleva un aumento de la PRL) y de otra a la presencia de anticuerpos antitiroideos<sup>85</sup>. Por ello, se recomienda la determinación de los

anticuerpos antitiroideos en mujeres con historia de infertilidad independientemente de su función tiroidea<sup>75</sup>.

El consejo médico a las pacientes con hipotiroidismo (se conozca con anterioridad o se diagnostique en el transcurso de un estudio preconcepcional o de esterilidad) es lograr niveles adecuados de reposición hormonal previamente a intentar el embarazo. Está demostrado que las madres hipotiroideas no tratadas (tanto clínicas como subclínicas) tienen niños con desarrollo mental deficiente<sup>86</sup>.

Como antes veíamos, no está claro si se deben aplicar estrategias de cribaje poblacional. Algunos autores recomiendan su estudio en aquellas pacientes que realicen consulta preconcepcional, con el fin de poder tratarlas antes del embarazo<sup>74</sup>.

El tratamiento de elección es la levotiroxina, a dosis suficientes para normalizar la TSH (conseguir niveles  $< 2 \mu\text{U/ml}$ ). Inocua para la madre y el feto, se recomienda que toda paciente que haga reposición con un preparado distinto a levotiroxina, cambie a ésta antes de iniciar el embarazo<sup>75</sup>. Las dosis recomendadas<sup>79</sup> de levotiroxina son  $150 \mu\text{g/día}$  ó  $2 \mu\text{g/Kg}$  peso actual/día de inicio, con reajustes en función del nivel de TSH, a modo de:

- TSH elevada pero  $< 10 \text{ mU/ml}$ : añadir  $50 \mu\text{g/día}$
- TSH  $11-19 \text{ mU/ml}$ : añadir  $75 \mu\text{g/día}$
- TSH  $\geq 20 \text{ mU/ml}$ : añadir  $100 \mu\text{g/día}$ .

Se recomienda la ingesta de levotiroxina por la mañana y con el estómago vacío. En el primer trimestre que las náuseas y vómitos son frecuentes, se administrará en las horas del día en que no estén presentes y aseguren de esta forma un adecuado cumplimiento. Si la paciente toma suplementos de sulfato ferroso, la ingesta de los suplementos de hierro se demorará por lo menos dos horas respecto a la toma de levotiroxina<sup>79</sup>.

La dosificación de levotiroxina se debe incrementar en el 80% de las gestantes hipotiroideas, siendo más frecuente en el primer trimestre, con un incremento medio del 40-50 % de la dosis<sup>79, 87,88</sup>. Otros autores afirman que si el tratamiento de sustitución es de larga duración no suele precisar incremento en la dosificación<sup>89</sup> y que cuando la causa del hipotiroidismo es la ablación del tiroides, el 75% de las pacientes requieren aumento de dosis, frente al 47% de aquellas pacientes con hipotiroidismo secundario a una tiroiditis de Hashimoto<sup>80</sup>.

En las pacientes con hipotiroidismo subclínico, (niveles normales de T3 y T4 con TSH elevada) también se recomienda la suplementación con levotiroxina hasta la normalización de la TSH<sup>84</sup>. Se deben hacer controles analíticos hormonales cada trimestre. Si es preciso, se pueden hacer controles más frecuentes. Si el inicio del tratamiento se realiza en la gestación, el control se efectuará cada cuatro semanas. Una vez conseguida la normalización de la función tiroidea, los controles pasarán a hacerse con menor frecuencia.

En cuanto al control fetal anteparto, no debe cambiar por la presencia de un hipotiroidismo materno, salvo que se presenten alteraciones asociadas (hipertensión, Diabetes Mellitus...)<sup>79</sup>.

## ▪ **HIPERTIROIDISMO**

Se estima que la asociación de hipertiroidismo y embarazo acontece en el 0,2% de las gestaciones, aunque otros autores<sup>84,87</sup> encuentran tasas inferiores, en torno al 0,5 ‰.

El cuadro clínico de la tirotoxicosis se caracteriza por una hiperactividad generalizada: nerviosismo, insomnio, temblor, taquicardia, palpitaciones, aumento del número de deposiciones, hipertensión arterial, aumento de la sudoración, intolerancia al calor, pérdida ponderal, miopatía proximal y linfadenopatía. La enfermedad de Graves añade además: exoftalmos y dermatopatía (mixedema pretibial).

Debemos sospechar un posible hipertiroidismo en aquellas gestantes que asocien pérdida o falta de ganancia ponderal, onicolisis y taquicardia en reposo (>100 latidos/minuto), que no disminuye con la maniobra del seno carotídeo.

El estudio inicial para confirmar un hipertiroidismo debe incluir las determinaciones de TSH y T4 libre. La confirmación diagnóstica nos la da el hallazgo de un aumento sérico de T4 (y T3 si se determinara) con descenso sérico de TSH<sup>74,75</sup>.

Valores de TSH <0,05 µU/ml son diagnósticos de hipertiroidismo en ausencia de enfermedad hipofisaria<sup>75</sup>. En los casos en el límite de la normalidad se recomienda repetir la analítica en el plazo de 3-4 semanas, pues tanto la madre como el feto toleran bien esta situación<sup>75</sup>.

La determinación de anticuerpos no es necesaria para el diagnóstico, aunque sí aconsejable<sup>87</sup>.

En las pocas ocasiones en que hay descenso de TSH con T4 normales, se recomienda la determinación de T3<sup>75</sup>.

Algunos autores proponen la determinación de TSI a las 28-30 semanas de gestación en todas las pacientes con enfermedad tiroidea activa o antecedente de enfermedad tiroidea autoinmune, porque puede ser útil en la predicción de la tirotoxicosis neonatal. Niveles tres veces por encima del rango alto de la normalidad son predictores de hipertiroidismo fetal.

En relación a la etiología del hipertiroidismo, la enfermedad de Graves es responsable del 90-95% de los casos. El bocio y el exoftalmos signos característicos de su padecimiento, pero la confirmación del cuadro nos la dará la determinación de TSI, presentes en el 3% de las mujeres en edad genésica<sup>75</sup>. La mitad de las gestantes con enfermedad trofoblástica gestacional tienen evidencia bioquímica de hipertiroidismo. Por eso resulta conveniente descartar este proceso en toda paciente hipertiroides.

En la hiperemesis gravídica el grado de estimulación tiroidea se correlaciona con la severidad de los vómitos, pero la normalización hormonal con antitiroideos no mejora el cuadro. No se recomienda, por tanto, el tratamiento en la mayoría de los casos. Si lo precisara, se puede optar por el metimazol vía rectal<sup>75</sup>. Otras causas de hipertiroidismo<sup>75</sup>.

Respecto del hipertiroidismo subclínico (niveles de T3-T4 elevados con TSH normal), su prevalencia se estima en el 4%. La mitad son consecuencia del sobretratamiento de levotiroxina y aunque se desconocen sus efectos a largo plazo, particularmente en la gestación, se cree que pueden estar relacionados con el fallo cardíaco y la osteoporosis<sup>90</sup>.

Existe consenso en la recomendación de no realizar tratamiento del cuadro, recomendándose únicamente control de su evolución. El hipertiroidismo implica poca afectación de la fertilidad. Además, la enfermedad no empeora con el embarazo.

En los hipertiroidismos no tratados, los problemas más serios que pueden aparecer son:

- **Insuficiencia cardíaca.** Es la complicación más frecuente. Se intensifica por trastornos propios del embarazo como la preeclampsia, infecciones o anemia.

- **Crisis tirotóxica.** Es un cuadro que presenta un claro riesgo vital para la madre, con una mortalidad del 20-25%. Ocurre generalmente en gestaciones no controladas.

En lo que respecta a los riesgos gestacionales, aumentan cuando:

- La enfermedad de Graves tiene más de 10 años de evolución o se ha instaurado antes de los 20 años de edad.

- Aparece tirotoxicosis gestacional por encima de las 30 semanas de gestación.

## INTRODUCCIÓN

- Los niveles de anticuerpos antitiroideos superan en al menos un 30% el límite superior de normalidad en el momento del parto<sup>91,92</sup>.

Los efectos adversos que el hipertiroidismo puede ejercer sobre la gestación incluyen un aumento en las tasas de<sup>87</sup>:

- Prematuridad.
- Mortinatos.
- Pérdida ponderal.
- Trastornos hipertensivos del embarazo.
- Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta.

Sobre el feto/neonato, se encuentra un aumento significativo en la frecuencia de aparición de:

- Crecimiento Intrauterino Retardado.
- Craneosinostosis fetal.
- Exoftalmos.
- Fallo cardíaco.
- Hepatoesplenomegalia.
- Tirotoxicosis. El factor que mejor pronostica una tirotoxicosis es la elevación en los títulos de TSI (cuando se encuentran 3-5 veces sobre el límite superior de la normalidad)<sup>75,91</sup>.

En relación con este último particular, existe constancia de que la actividad de la enfermedad materna no se correlaciona necesariamente con la enfermedad fetal-neonatal<sup>75</sup>.

El tratamiento materno con tionamidas puede enmascarar el cuadro neonatal. Por otra parte, los anticuerpos maternos se aclaran más lentamente que las tionamidas, pudiendo dar lugar a una presentación tardía de la tirotoxicosis fetal.

Finalmente, aunque el tratamiento previo de la enfermedad de Graves con Iodo131 o con cirugía logre el eutiroidismo materno, no libra del posible efecto en el feto si la paciente mantiene anticuerpos circulantes<sup>91</sup>.

Los resultados gestacionales están en relación directa con el estado hormonal tiroideo. Las pacientes hipertiroides no tratadas o aquellas que permanecen hipertiroides a pesar de tratamiento tienen más complicaciones: parto pretérmino, mortalidad perinatal, fallo cardíaco materno, preeclampsia y Crecimiento Intrauterino Retardado<sup>75</sup>.

En lo que respecta al tratamiento del hipertiroidismo, lo ideal es establecerlo antes de la gestación en tanto que los resultados gestacionales mejoran con tratamiento y normalización previos al embarazo, respecto de cuando se trata inicialmente durante la gestación<sup>75</sup>.

Se indica tratamiento con antitiroideos a toda paciente hipertiroides, con diagnóstico previo o realizado durante el embarazo. Este tratamiento se mantendrá aunque estén eutiroideas a expensas del mismo, añadiendo  $\beta$ -bloqueantes al tratamiento en aquellas pacientes que presenten síntomas adrenérgicos<sup>75</sup>.

Entre los fármacos antitiroideos resultan de primera elección las tionamidas: metimazol y propiltiouracilo. Parecen igual de efectivas y seguras en el embarazo. Ambas inhiben la síntesis de hormona tiroidea, pero el propiltiouracilo también inhibe la conversión periférica de T4 en T3, motivo por el cual se prefiere durante el embarazo. Además el metimazol tiene efectos secundarios como la aplasia cutis<sup>87</sup>.

Un aspecto que debe ser tenido en consideración es que las tionamidas bloquean la producción de nueva hormona. Ello hace que su efecto no sea detectable hasta que se consuma toda la hormona almacenada en el coloide tiroideo<sup>75</sup>.

Cuando no existe respuesta a la terapia farmacológica existe la posibilidad de realizar tratamiento quirúrgico. La ablación con Iodo131 durante el embarazo, en cambio, está contraindicada<sup>87</sup>.

El objetivo del tratamiento del hipertiroidismo es mantener la T4 en el límite alto de la normalidad con la cantidad mínima de fármaco, para minimizar la exposición fetal a las tionamidas. El uso de  $\beta$ -miméticos está contraindicado porque pueden desencadenar una crisis tirotóxica<sup>93</sup>.

Si se inicia el tratamiento durante la gestación, se recomienda determinar la T4 cada 2-4 semanas hasta conseguir valores deseados. En el 90% de las pacientes se objetivan mejoras en 2-4 semanas, aconteciendo la normalización en un tiempo medio de 7-8 semanas. El control se debe realizar con mediciones de T4, porque la TSH se mantiene suprimida durante semanas o meses. La primera determinación de TSH se realizará a los dos meses del inicio del tratamiento. La supresión de TSH es un buen indicador de una respuesta correcta al tratamiento<sup>91,92</sup>.

Los controles que se deben plantear durante la gestación incluirán:

**A)** Determinación de TSH en la visita inicial a todas aquellas pacientes con tratamiento antitiroideo, con la finalidad de realizar un óptimo ajuste de dosis<sup>91</sup> y control de la función tiroidea en cada trimestre, o más frecuentemente si es preciso.

**B)** Ecografía fetal seriada, para control del crecimiento intrauterino y estudio del cuello fetal (para descartar bocio fetal). La aparición de un Crecimiento

Intrauterino Retardado (CIR) o de una taquicardia fetal son indicadores de compromiso fetal<sup>75,91</sup>.

La frecuencia del control gestacional será adaptada a cada caso en concreto, en función de la aparición o no de complicaciones. En este sentido, la ganancia ponderal y el control de la taquicardia son dos buenos marcadores de la respuesta terapéutica<sup>91</sup>.

Un aspecto sobre el que deberá prestarse especial atención es la posible aparición de una “crisis tirotóxica”. Se consideran criterios de hospitalización<sup>91</sup> en este caso:

- Clínica severa.
- Pacientes que no responden a los antitiroideos.
- Pacientes con clínica manifiestamente diagnóstica que aparece por primera vez en la segunda mitad de la gestación.

#### **▪ EUTIROIDISMO CON ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE**

La frecuencia de la autoinmunidad en las mujeres eutiroides en edad fértil es elevada, estimándose la incidencia de anticuerpos para tiroperoxidasa y tiroglobulina en torno<sup>25,94</sup> al 11 - 13 %.

Estas mujeres presentan un riesgo aumentado de sufrir complicaciones durante el embarazo y de adquirir tiroiditis posparto<sup>25</sup>.

Se cree que la mayor tasa de abortos entre estas pacientes puede deberse a que la presencia de anticuerpos aumenta el estado inmunitario, lo cual afecta de forma adversa a la unidad fetoplacentaria<sup>25</sup>.

Por otra parte, recientes estudios han podido comprobar un descenso en las tasas de aborto cuando se administra levotiroxina<sup>25,95</sup>.

En base a estos resultados, y dada la estrecha relación existente entre autoinmunidad tiroidea y aumento de complicaciones materno-fetales (asociación independiente del status hormonal)<sup>96</sup> algunos autores consideran indicada la puesta en marcha de un screening para la detección de la enfermedad autoinmune tiroidea. Las estrategias ensayadas, que incluyen la determinación sistemática de TSH o anticuerpos antitiroperoxidasa, no sólo han demostrado ser clínicamente útiles sino que además resultan coste-efectivas<sup>97</sup>.

## **▪ LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA**

La autoinmunidad tiroidea es el trastorno de origen autoinmune más frecuente en el humano. Afecta a alrededor del 10% de la población femenina en edad de concebir y es, por otra parte, el factor subyacente más frecuentemente asociado (o responsable directo) de la hipofunción tiroidea<sup>98</sup>.

Un reciente metaanálisis de Prummel y Wiersinga<sup>95</sup> ha confirmado la existencia de mayores tasas de aborto entre pacientes con autoinmunidad tiroidea, respecto de las pacientes que no la padecen. En cualquier caso, la existencia de asociación no necesariamente implica causalidad y así, los mismos autores proponen tres posibles hipótesis para justificar esta relación:

**1.-** El aborto podría aparecer como consecuencia directa de una elevación de los anticuerpos antitiroideos. Se ha encontrado mayores títulos y avidéz de los anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPO) entre las mujeres que abortan, respecto de las que presentan un parto a término<sup>99</sup>.

**2.-** Puede que los anticuerpos antitiroideos sean un marcador de otra enfermedad aún desconocida basada en una autoinmunidad hiperactiva frente a la unidad feto-placentaria.

En las pacientes con aborto recurrente existe un aumento en el recuento de células B CD5/20-positivas, respecto de las mujeres no abortadoras o aquellas con un único aborto<sup>100</sup>. Además, nuevos datos apuntan hacia una función anormal de las células T en aquellas mujeres con anticuerpos antitiroideos, quienes además presentan mayores recuentos endometriales de dichas células, respecto de los controles<sup>101</sup>.

El aborto también se relaciona con otros síndromes autoinmunes como el antifosfolípido y el lupus eritematoso sistémico. Con cierta frecuencia los anticuerpos anticardiolipina y antitiroideos coexisten, pero no se dispone de evidencias que justifiquen la asociación entre aborto y autoinmunidad tiroidea en base a una coexistencia de autoanticuerpos<sup>95</sup>.

**3.-** Podrían existir factores de confusión no inmunológicos, diferentes entre mujeres seropositivas y seronegativas.

En una cohorte de mujeres eutiroideas, familiares de mujeres con enfermedad autoinmune tiroidea, aquéllas que presentaban anticuerpos anti-TPO eran de mayor edad que las que no los presentaban y además sus valores séricos de TSH eran discreta, pero significativamente, superiores. ¿Podrían explicar estos factores las diferencias observadas en términos de tasas de aborto?<sup>102</sup>.

Como la edad es un importante factor en relación con el aborto, puede que ésta última condicione parte de las diferencias encontradas en cuanto a tasas de

embarazo. Por otra parte, las mujeres eutiroideas con anticuerpos TPO tiene valores de TSH ligeramente superiores que las que no los presentan. Esto podría indicar menos reserva tiroidea en circunstancias de una mayor demanda de hormonas tiroideas, como el embarazo<sup>103</sup>.

El hipotiroidismo se asocia con infertilidad y con mayores tasas de aborto. Estas tasas de aborto, similares tanto en el hipotiroidismo clínico como en el subclínico, disminuyen drásticamente cuando se realiza terapia de sustitución con T4<sup>104</sup>. Además, las mujeres con aborto de repetición eutiroideas y con anticuerpos TPO disminuyen sus tasas de aborto cuando se les administra extracto de hormona tiroidea<sup>96</sup>. Por tanto, puede que el fallo tiroideo leve asociado a la presencia de TPO explique parte de la asociación existente entre autoinmunidad tiroidea y aborto.

#### **1.4.6.4 TROMBOFILIAS**

Las trombofilias constituyen un grupo variado de trastornos relacionados con la coagulación que están asociados con una predisposición a eventos trombóticos. Estos estados hipercoagulables pueden ser tanto hereditarios como adquiridos.

Las trombofilias hereditarias incluyen la mutación del gen de la protrombina (esto produce un aumento de la concentración de protrombina en plasma) y la resistencia a la proteína C activada (RPCa), casi siempre secundaria a la mutación del factor V Leiden, la cual produce un fallo en la inactivación del factor V activado. Otras trombofilias hereditarias son la deficiencia de los anticoagulantes fisiológicos proteína C, proteína S y antitrombina.

Las trombofilias adquiridas incluyen aquellas que están asociadas con los anticuerpos antifosfolípido, generalmente con los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico. La hiperhomocistinemia (homocisteína plasmática elevada en ayunas) puede también ser hereditaria o adquirida.

Estos trastornos han sido estrechamente asociados con tromboembolismos venosos tales como la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar potencialmente fatal. Sin embargo, un importante número de publicaciones recientes ha relacionado estos trastornos con eventos obstétricos adversos tales como la restricción del crecimiento intrauterino, el nacimiento de mortinatos, la preeclampsia grave de inicio temprano y el desprendimiento de placenta.

Con frecuencia, las mujeres que presentan abortos espontáneos recurrentes pueden presentar una afección subyacente como una enfermedad autoinmune, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido u otros trastornos de la coagulación sanguínea como la hiperhomocisteinemia u otra trombofilia<sup>105</sup>.

#### **1.4.6.5 ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO Y ANTICOAGULANTE LÚPICO. EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO**

La asociación entre los anticuerpos antifosfolípido, el anticoagulante lúpico y la muerte fetal recurrente es conocida desde antiguo<sup>106</sup>.

Históricamente, la asociación entre la muerte fetal recurrente y los anticuerpos antifosfolípido precedió a la posibilidad de realización de pruebas que confirmaran la existencia de dichos anticuerpos y así el diagnóstico dependía de la presencia de anticoagulante lúpico o de una prueba de VDRL "falso positiva" para la sífilis<sup>107</sup>. Con el avance de la tecnología se hizo posible la detección de anticuerpos anticardiolipina en sangre materna y hoy en día podemos incluso detectar la existencia de otros anticuerpos antifosfolípido y anticuerpos beta-2-glicoproteína I, cuyo papel en el aborto espontáneo recurrente aún es discutible<sup>108,109</sup>. En consecuencia, la detección de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina en mujeres con aborto espontáneo recurrente es todavía actualmente el principal indicador diagnóstico.

Los anticuerpos antifosfolípido se asocian con trombosis venosa y arterial. En el embarazo, la trombosis de los vasos placentarios podría ser la responsable de una insuficiencia placentaria que condujera a la final muerte fetal. También existen pruebas "in vitro" de que estos anticuerpos pueden inhibir la proliferación del trofoblasto, lo que podría perjudicar la implantación<sup>110</sup>.

La histopatología placentaria observada en este trastorno es variable y abarca desde el infarto con trombo útero placentario a las lesiones inflamatorias crónicas, pasando por los depósitos de fibrina perivellosa<sup>111</sup>.

La anexina-V, un fosfolípido anticoagulante unido a una proteína que se encuentra en las vellosidades placentarias normales, parece estar disminuido en presencia de anticuerpos antifosfolípido y se ha señalado que esto puede desempeñar un papel en la insuficiencia placentaria y la muerte fetal consiguiente<sup>112</sup>.

Se ha informado que la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina en los consultorios de obstetricia general está entre un 2,7% y un 7%. Su presencia, incluso

en embarazos de bajo riesgo, conlleva un aumento de riesgo de muerte fetal estimado entre tres y nueve veces<sup>113, 114</sup>.

En mujeres con antecedentes de al menos tres abortos espontáneos previos y sin otra anomalía asociada, la detección de estos marcadores supone una alta probabilidad de presentar un aborto espontáneo en el futuro. En un estudio prospectivo de 20 mujeres que rechazaron el tratamiento, el 90% presentó un aborto espontáneo y el 94% de las muertes fetales ocurrieron en el primer trimestre<sup>115</sup>. Aun así este resultado es controvertido, al igual que la asociación entre los anticuerpos anticardiolipina y las complicaciones maternas o los recién nacidos de bajo peso<sup>108,116</sup>.

Respecto de la terapia asociada a este trastorno, el primer tratamiento ensayado con éxito data de 1975 e incluyó la cesárea prematura electiva en una mujer que había presentado tres muertes fetales previas<sup>107</sup>. Ocho años después se informó que la combinación de prednisona y aspirina fue satisfactoria en cinco de seis participantes en una serie de casos<sup>117</sup>.

Las preocupaciones con respecto al efecto materno-fetal de la prednisona dieron lugar a la exploración de tratamientos alternativos y así en 1988 se informó que la dosis baja de aspirina tiene un efecto notable sobre el resultado del embarazo en mujeres con malos antecedentes obstétricos, incluidas algunas con anticuerpos anticardiolipina<sup>118</sup>. En ese mismo año se publicaron tres informes de casos del uso exitoso del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa<sup>119,120,121</sup>. Dos años más tarde se promovió el tratamiento con heparina no fraccionada<sup>122</sup> y en 1992 se describió el uso de la heparina de bajo peso molecular<sup>123</sup>. En el mismo año, se informó el uso exitoso de plasmaféresis en una participante<sup>124</sup>.

Al considerar el tratamiento, debe contemplarse la eficacia y los resultados adversos. Existe la posibilidad de morbilidad en la madre y en el feto al utilizar estos tratamientos, especialmente debido a la prednisona y sus efectos sobre la glucemia, la presión arterial y la densidad ósea. Además la heparina acarrea riesgos potenciales de hemorragia, trombocitopenia y osteoporosis.

Aunque hay una gran experiencia con el uso de dosis bajas de aspirina en el tratamiento y la prevención de la preeclampsia, sin resultados adversos excesivos materno-neonatales, no se puede presuponer su seguridad cuando se utiliza en este contexto.

La plasmaféresis es invasiva y aumenta el riesgo de infección, mientras que la trombosis en particular es un riesgo potencial con las dosis altas de inmunoglobulina intravenosa.

Se han realizado varios estudios controlados aleatorios relativamente pequeños que analizan algunos de los tratamientos propuestos pero los hallazgos no siempre han sido consistentes. El tratamiento actual incluye generalmente la heparina combinada con la aspirina.

Ha habido un movimiento hacia el uso de la heparina de bajo peso molecular, debido a la ventaja de la dosificación una vez por día y a la percepción de que puede tener menos efectos sobre la densidad mineral ósea<sup>125,126</sup>. En cualquier caso, una reciente revisión Cochrane de 2005 encontró que la combinación de heparina no fraccionada y aspirina puede reducir la pérdida de embarazos en un 54% mientras que la heparina de bajo peso molecular combinada con aspirina no redujo significativamente la pérdida de embarazos cuando se la comparó con el tratamiento exclusivo con aspirina. No obstante, los propios autores reconocen la moderada calidad de los trabajos incluidos en el análisis e inciden en la necesidad de poner en marcha ensayos controlados aleatorios más amplios, con un ocultamiento adecuado de la asignación, que exploren las diferencias potenciales entre la heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular<sup>127</sup>.

Otra revisión Cochrane del mismo año<sup>128</sup> ha encontrado que las pruebas sobre eficacia y seguridad de la tromboprolifaxis con aspirina y heparina, en mujeres con antecedentes de al menos dos abortos espontáneos o una muerte fetal intrauterina tardía, sin otras causas evidentes que no sean las trombofilias hereditarias, son demasiado limitadas para recomendar el uso de anticoagulantes en este contexto. Por tanto, es urgente la necesidad de grandes ensayos aleatorios controlados con placebo para tratar de aclarar la utilidad clínica de este tratamiento empírico.

Las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo (muy especialmente el lupus eritematoso) pueden producir infertilidad. Sin embargo, hay pacientes afectas de lupus eritematoso clínicamente activo en las que el embarazo cursa con normalidad, y hay otras pacientes sin sintomatología de lupus, pero con anticuerpos antifosfolípidos circulantes, que tienen pérdidas embriofetales como única manifestación clínica, siendo ésta la situación clínica más común (Síndrome Antifosfolípido Primario). Y por otro lado, una paciente sin antecedentes obstétricos desfavorables, pero con un test positivo para anticuerpos antifosfolípido, no tiene forzosamente que tener un mal pronóstico reproductivo.

El diagnóstico de aborto de causa autoinmune requiere de la detección de los anticuerpos antifosfolípido circulantes (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina o antifosfatidil-serina) en dos determinaciones separadas con un mínimo de ocho semanas; y en caso de sospecha clínica fundada, puede ser aconsejable repetir la determinación si ésta resultó negativa en una primera instancia.

El origen y papel de los referidos anticuerpos en estos trastornos aún no están totalmente definidos. Es posible que los anticuerpos antifosfolípido sean un marcador de una patología desconocida que también produzca la sintomatología o que sean la causa de la infertilidad, probablemente induciendo una vasculopatía decidual (en forma de necrosis fibrinoide), trombosis vascular en la circulación uteroplacentaria, e infartos placentarios.

## ▪ **SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO**

Es una alteración autoinmune caracterizada por la producción de anticuerpos antifosfolípido en niveles moderados o altos acompañado de manifestaciones clínicas específicas. Considerado actualmente como la trombofilia más frecuente, el síndrome antifosfolípido (SAF) o Síndrome de Hughes es una causa frecuente de complicaciones en el embarazo. Las pérdidas embriofetales recurrentes y las trombosis arteriales y venosas son sus principales manifestaciones clínicas. A nivel serológico, el marcador de esta enfermedad son los anticuerpos antifosfolípido.

Una de sus particularidades es que produce trombosis arteriales y venosas con similar frecuencia, a diferencia de las trombofilias hereditarias (factor V de Leiden, mutación G20210A de la protrombina, déficit de proteínas C y S y antitrombina), en las que la mayoría de las trombosis ocurren a nivel venoso. Además, el riesgo de recurrencia tras un primer episodio es muy elevado en ausencia de tratamiento anticoagulante, con una gran tendencia a que se repita en el lecho vascular afectado previamente (arterial o venoso).

En el lecho arterial existe una predilección especial por la circulación cerebral. A nivel venoso, la manifestación más frecuente es la enfermedad tromboembólica venosa en miembros inferiores. En los pequeños vasos, la manifestación típica es la microangiopatía trombótica renal, que se caracteriza por trombosis no inflamatoria de los glomérulos, arteriolas y arterias interlobares.

El embarazo es, por sí mismo, un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis venosas y, en menor medida, arteriales. Por ello, el riesgo de sufrir alguna de estas complicaciones en pacientes gestantes con SAF es bastante alto.

Las complicaciones obstétricas son el otro gran grupo de manifestaciones típicas del Síndrome de Hughes. Entre ellas, las pérdidas embriofetales de repetición son particularmente importantes desde el punto de vista clínico. En muchos casos se producen abortos recurrentes del primer trimestre. Sin embargo, el porcentaje de mujeres con abortos de repetición y anticuerpos antifosfolípido<sup>129</sup> no supera el 15 - 20%.

La muerte fetal es la manifestación más característica del síndrome antifosfolípido. La mitad de las ocasiones se produce en el segundo o tercer trimestre, siendo la insuficiencia placentaria secundaria a isquemia la principal y más probable causa. Es probable que otros mecanismos patogénicos, incluyendo la interferencia de estos autoanticuerpos con la implantación y/o el desarrollo embrionario (quizás mediante la alteración en la síntesis de interleuquina-3, de gonadotropina coriónica humana o de otras hormonas placentarias), expliquen las pérdidas gestacionales en fases más precoces de la gestación. Además de lo previo, las mujeres con esta enfermedad presentan una mayor frecuencia de trastornos hipertensivos del embarazo, insuficiencia placentaria, prematuridad y crecimiento

intrauterino retardado. Por todo ello son también más frecuentes los recién nacidos de bajo peso<sup>129</sup>. Así pues, el síndrome antifosfolípido es una causa de pérdida de embarazo poco frecuente, pero tratable, lo que implica que debe buscarse de forma activa. Sin embargo, y tal como indican los protocolos asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, no está indicado el cribado de la población general, dada la baja prevalencia y valor predictivo de los anticuerpos antifosfolípido en este grupo.

El diagnóstico definitivo de síndrome antifosfolípido se establece según los criterios aceptados en la reunión de Sapporo<sup>131</sup> (1999), siendo precisos al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio de los siguientes:

**▪ Criterios clínicos:**

**1. Trombosis:**

- Uno ó más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso, en cualquier órgano o tejido.

**2. Complicaciones obstétricas:**

- Una ó mas muertes, sin explicación alternativa, de un feto morfológicamente normal (por ecografía o examen directo) de 10 ó más semanas de gestación.
- Uno ó más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal, de 34 ó más semanas de gestación, debido a preeclampsia severa o eclampsia o insuficiencia placentaria.
- Tres ó más abortos espontáneos inexplicados y consecutivos antes de la 10ª semana de gestación, siempre que se hayan excluido factores hormonales, cromosómicos, anatómicos u otras causas conocidas de aborto.

**▪ Criterios de laboratorio:**

**1. Anticuerpos anticardiolipina:**

- IgG y/o IgM en sangre, a títulos medios o altos, en dos ó más ocasiones separadas al menos 6 semanas.

**2. Anticoagulante lúpico:**

- En plasma en dos ó más ocasiones separadas al menos 6 semanas.

## INTRODUCCIÓN

Aunque cada año se describe un espectro cada vez más amplio de anticuerpos antifosfolípido, a día de hoy tan sólo dos de ellos, los anticuerpos anticardiolipina (aCL) de los isotipos IgG e IgM y el anticoagulante lúpico (AL) se consideran suficientemente contrastados como para ser utilizados de forma habitual en la clínica diaria.

No existe una coincidencia total entre la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, por lo que es imprescindible determinar ambos cuando se sospecha la existencia de un síndrome antifosfolípido. De igual modo, y dado que los niveles de anticuerpos fluctúan de forma natural y no relacionada con la actividad de la enfermedad, una única determinación negativa de anticuerpos no es suficiente para excluir el diagnóstico de Síndrome de Hughes en casos clínicamente sugestivos.

Las situaciones clínicas que obligan a la determinación de anticuerpos antifosfolípido son las siguientes:

**1.-** Todas las pacientes con lupus eritematoso sistémico.

**2.-** Obstétricas:

· Definitivas:

- Una muerte fetal inexplicada.
- Tres ó más abortos tempranos consecutivos.
- Prematuridad por preeclampsia grave y/o insuficiencia placentaria.

· Probables:

- Preeclampsia grave de inicio precoz.
- Síndrome HELLP.

**3.-** Trombóticas:

· Definitivas:

- Trombosis arterial < 50 años en ausencia de factores de riesgo.
- Trombosis venosa < 50 años en ausencia de factores de riesgo.
- Trombosis (arterial o venosa) recurrente.

· Probables:

- Trombosis (arterial o venosa) bajo los 50 años con factores de riesgo.

Los anticuerpos se detectan mediante ELISA estandarizado dependiente de b2-glicoproteína I. Esta proteína es un cofactor sérico con capacidad de unión a la cardiolipina, estando los anticuerpos patógenos dirigidos en realidad contra el complejo b2-glicoproteína I-anticardiolipina. Los anticuerpos dirigidos sólo contra la cardiolipina (es decir, b2-glicoproteína I independientes) pueden verse en relación

con procesos infecciosos, inflamatorios o tumorales pero no producen la clínica típica del síndrome antifosfolípido. Los resultados se deben expresar de forma semicuantitativa como negativos, positivo bajo, medio y alto. El significado clínico de los títulos bajos es dudoso.

En cuanto al anticoagulante lúpico, su detección deberá ser realizada de acuerdo a unas recomendaciones específicas, establecidas por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia<sup>131</sup>.

El fundamento de estas pruebas consiste en demostrar la presencia de un inhibidor de la coagulación circulante que se inhibe en presencia de fosfolípido y no al añadir plasma normal (como sucede en las hemofilias). Hay diferentes pruebas que se pueden realizar: tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT), tiempo de coagulación de Kaolin (KCT), tiempo de coagulación del veneno de la víbora de Russell (RVVT) etc. Conviene siempre que el test de despistaje incluya al menos dos de ellas y en caso de que la paciente sea gestante, dada la menor sensibilidad de otras pruebas en este período, siempre deberá incluirse la determinación de RVVT.

Existen ELISAs para la detección de otros anticuerpos antifosfolípido o proteínas ligadoras de fosfolípido, como los antifosfatidil-serina, antiprotrombina o anti-b2-glicoproteína I libre. Aunque diversos estudios han asociado manifestaciones clínicas del Síndrome de Hughes con varios de estos anticuerpos, las técnicas de detección no están lo suficientemente estandarizadas como para recomendarse su empleo rutinario.

En la práctica diaria nos podemos encontrar con mujeres sanas sin complicaciones obstétricas o trombóticas previas y con presencia de anticuerpos antifosfolípido, determinados por cualquier causa. Su significado no está claro en este contexto clínico, y habitualmente transcurren sin complicaciones. Por el contrario, la presencia de alguna de las manifestaciones típicas del Síndrome de Hughes hace que la detección de anticuerpos antifosfolípido tenga un gran valor predictivo. Las pacientes con anticuerpos a títulos medio/altos de forma mantenida e historia de abortos y/o muertes fetales tienen un alto riesgo (cerca al 80%), de no finalizar con éxito futuros embarazos si no reciben tratamiento.

Es muy importante que el control (clínico y terapéutico) de estas pacientes se inicie antes de producirse la gestación<sup>132</sup> o si no es factible, lo más precozmente posible. El pronóstico del embarazo en estas pacientes suele depender de los antecedentes médicos y reproductivos. En pacientes con el antecedente de dos o más pérdidas embriofetales, hay hasta un 70-80% de posibilidades de conseguir recién nacidos vivos cuando estas pacientes reciben el tratamiento adecuado, si bien es cierto que también presentan un riesgo aumentado de complicaciones durante el embarazo (Crecimiento Intrauterino Retardado, preeclampsia, prematuridad, insuficiencia placentaria, etc...).

Las pacientes con anticuerpos antifosfolípido a títulos significativos y mantenidos deben ser consideradas siempre como positivas y tratadas en consecuencia, independientemente de la negativización temporal de anticardiolipina, anticoagulante lúpico ó de ambos.

El tratamiento de las embarazadas con síndrome antifosfolípido va dirigido a evitar la muerte embriofetal y los fenómenos trombóticos maternos. Sin embargo, no todas las pacientes con síndrome antifosfolípido tienen el mismo riesgo de sufrir ambos tipos de complicaciones, por lo que la elección del tratamiento debe basarse sobre todo en las manifestaciones clínicas previas. Las dos principales drogas utilizadas en este grupo son la aspirina (a dosis de 100-125 mg/día) y la heparina.

En Europa, las heparinas de bajo peso molecular han sustituido a la heparina cálcica no fraccionada, dado su mejor perfil farmacocinético, su efecto más predecible y su control sin necesidad de monitorizar las pruebas de coagulación<sup>133</sup>.

Hay que insistir en que la prednisona no juega ningún papel en el tratamiento del síndrome antifosfolípido como tal. Su empleo se asocia a un aumento en las tasas de prematuridad, hipertensión y diabetes y por tanto debe reservarse para las manifestaciones de actividad lúpica en las pacientes con síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso sistémico.

Es evidente que la pauta definitiva está aún por establecerse. Los protocolos de cada centro varían, por tanto, según las preferencias y experiencia personal con cada uno de los tratamientos<sup>132</sup>.

#### **1.4.6.6 HIPERHOMOCISTEINEMIA**

La homocisteína es un aminoácido sulfurado generado en casi todos los tejidos humanos como producto del metabolismo intermedio de la metionina (un aminoácido esencial encontrado en proteínas de origen vegetal y animal)<sup>134</sup>. Se obtiene a partir de la metionina por el ciclo de los metilos activados. En este ciclo, la metionina se transforma en S-adenosil-metionina, quien dona su grupo metilo a otros (norepinefrina, fosfatidiletanolamina y acetilserotonina, entre otros) lo que genera S-adenosil-homocisteína, la que al hidrolizarse forma homocisteína. A partir de este punto, la homocisteína es capaz de seguir diversos caminos<sup>135</sup> dependiendo del estado metabólico del organismo:

1.- En la vía de transulfuración puede formar cistationina al interactuar con la cistationina  $\beta$  sintetasa (CBS), enzima dependiente de vitamina B6, lo que genera cisteína para la síntesis proteica.

**2.-** En la vía de remetilación puede formar nuevamente metionina de dos maneras distintas:

2.1.- La primera y más importante, requiere de la actividad de las enzimas metilentetrahidrofoloreductasa (MTHFR) y metionina sintetasa (MS), dependientes de vitamina B6 y B12 respectivamente.

2.2.- La segunda, al interactuar con la enzima betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT), dependiente de vitamina B12. La homocisteína entonces recibe un grupo metilo de la betaína para formar metionina.

**3.-** En caso de haber exceso de homocisteína, ésta forma dímeros.

Así pues, y a modo de resumen, el metabolismo de la homocisteína depende de las concentraciones de metionina, de las enzimas involucradas en cada vía metabólica, de sus cofactores (vitaminas B6 y B12) y del folato (para la producción de tetrahidrofolato). Una deficiencia en la actividad enzimática o en sus cofactores podría causar el acumulo de este aminoácido en el organismo lo que se traduciría en la elevación de la homocisteína en plasma.

Aproximadamente el 80% de la homocisteína en sangre se encuentra unida a proteínas, mientras que el 20% restante puede hallarse en tres formas distintas: la forma oxidada o dímero de homocisteína, la homocisteína disulfurada mixta y la homocisteína libre. Todas estas formas son colectivamente llamadas homocisteína total.

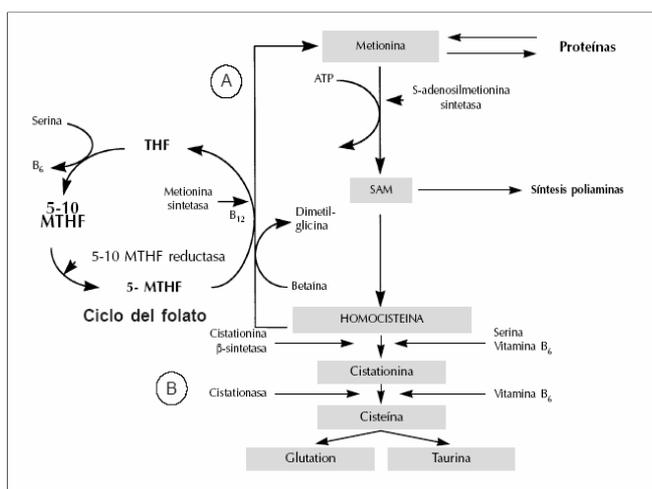
Existe una gran diversidad de trabajos de investigación que muestran el importante grado de asociación existente entre la hiperhomocisteinemia y el daño vascular. Infarto placentario, desprendimiento prematuro de la placenta normoinserta, pérdida gestacional recurrente y preeclampsia son trastornos específicos del embarazo cuyo sustrato etiológico asienta en distorsiones del lecho vascular placentario. En el desarrollo de estas “enfermedades placentarias” se han implicado diversos procesos carenciales (como lo son el déficit de folatos y vitamina B12) y algunas alteraciones enzimáticas en la vía metabólica de la metionina-homocisteína.

Existe un acuerdo general, derivado de diversos estudios observacionales, para considerar la hiperhomocisteinemia, el déficit en folatos y la homocigosidad para la variante termolábil de la enzima metilentetrahidrofoloreductasa (MTHFR) como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades mediadas por la placenta. Para el déficit de vitamina B12 esta relación no está tan bien establecida, si bien conviene no olvidar que estas asociaciones provienen de estudios no prospectivos, donde en gran número de ocasiones no existe un adecuado apareamiento entre casos

y controles y donde existe posibilidad de sesgos asociados a las modificaciones que el propio embarazo produce en las determinaciones analíticas<sup>136</sup>.

La placenta humana es a la vez fuente de salud y enfermedad para la madre y su embrión en desarrollo). Su vascularización, y por tanto su función, puede alterarse como resultado de diversos factores genéticos y adquiridos. Entre ellos, destacan los factores medioambientales, particularmente los químicos, infecciosos y nutricionales, si bien es poco factible considerar la enfermedad vascular placentaria como un proceso unicausal.

Algunos eventos placentarios “directos” como el infarto o el abruptio y otros “indirectos” como la preeclampsia o la pérdida gestacional repetida parecen derivar de estados deficientes en vitamina B12 y/o folatos o de otros defectos dentro de la vía metabólica de la metionina-homocisteína, abajo representada:



- A: vía de la remetilación
- B: vía de la transulfuración
- THF: tetrahidrofolato
- MTHF: Metiltetrahydrofolato.
- SAM: S-adenosil-metionina

Tomado de: Millán I, De Alvaro F. Homocisteína y disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante. *Nefrología* 1998;18:186-95

Los niveles plasmáticos elevados de homocisteína (considerados como un potente indicador de la deficiencia de folatos y vitamina B<sub>12</sub>) también han sido asociados al desprendimiento de placenta<sup>137</sup>. Otro defecto asociado con la hiperhomocisteinemia es la variante termolábil de la metilentetrahydrofoloreductasa (MTHFR), una enzima implicada en el metabolismo de la homocisteína. Esta variante, resulta de la mutación C677T, consistente en una sustitución de bases. Es bastante frecuente entre la raza caucásica, con una prevalencia para la homocigotidad<sup>138</sup> de entre el 6 y el 12%. Existe una interacción positiva entre la

actividad enzimática de la MTHFR y la disponibilidad de cofactores como las vitaminas B6 y B12 y los folatos.

En una revisión sistemática sobre aborto recurrente y espontáneo en relación con folatos, vitamina B12, homocisteína y genotipo de MTHFR, Ray y Laskin encontraron un riesgo moderado de pérdida gestacional en presencia de déficit de folatos y un evidente aumento de riesgo para aborto recurrente en los homocigotos para la variante termolábil de MTHFR. El resto de asociaciones no mostraron significación estadística, al comprender la unidad el intervalo de confianza<sup>136</sup>. Posteriormente, un metaanálisis de Nelen y colaboradores encontró una clara asociación entre hiperhomocisteinemia y pérdida gestacional precoz, considerando a aquella como un claro factor de riesgo para el final efecto de la pérdida gestacional temprana<sup>139</sup>.

El mecanismo último a través del cual la hiperhomocisteinemia materna induce patología placentaria no es del todo conocido. Existen datos que apoyan una evidente disfunción endotelial ante la existencia de niveles plasmáticos elevados de homocisteína<sup>140</sup>. También es conocido por estudios *in vivo* e *in vitro* que la homocisteína induce la agregación plaquetaria y activa los procesos de coagulación<sup>141,142</sup>.

La disfunción endotelial asociada a la hiperhomocisteinemia seguramente esté mediada por mecanismos oxidativos, ya que la auto-oxidación de la homocisteína, facilitada por su grupo sulfhidrilo, genera homocisteína tiolactona y radicales libres (superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, y radical anión superóxido)<sup>134</sup>. Además, la exposición endotelial a altos niveles de homocisteína a largo plazo disminuye la producción de óxido nítrico, una sustancia capaz de detoxificar a la propia homocisteína por medio de nitrosación y formación de S-nitroso-homocisteína (lo que inhibe la formación de peróxido de hidrógeno)<sup>143</sup>. Por otra parte, existen datos que confirman la capacidad de la homocisteína para alterar las funciones antitrombóticas del endotelio.

Se ha comprobado un incremento en la expresión del factor tisular y una inhibición de la trombomodulina en la superficie celular ante hiperhomocisteinemia. El daño endotelial mediado por la homocisteína libera trombomodulina al torrente sanguíneo y las sustancias reactivas derivadas de oxígeno inhiben la formación de prostaciclina endotelial. La homocisteína deprime la actividad de la proteína C e incrementa la actividad del factor de Von Willebrand y de los factores de coagulación V, X y XII.

A nivel plaquetario, existe un aumento en la producción de tromboxano A2, tal vez por incremento en la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria. La suma de estas alteraciones genera un ambiente trombogénico vascular con la activación de la cascada de la coagulación y modificaciones del tono vascular<sup>143,144</sup>. Finalmente, es bien conocido que la homocisteína es un potente mitógeno para las células musculares lisas vasculares, efecto mediado en parte por un incremento en el ARNm

de las ciclinas DI y A. La homocisteína también activa el factor de transcripción NF-KB, necesario para la proliferación en la íntima y en su interacción con las moléculas de LDL colesterol provoca un secuestro de los grupos libres amino de la apolipoproteína B. Ésta modificación de las LDL incrementa su paso hacia la íntima endotelial, acumulándose intracelularmente por los macrófagos y promoviendo la formación de células espumosas. La liberación de la homocisteína internalizada por procesos hidrolíticos en los macrófagos provoca la liberación de radicales libres con la subsiguiente oxidación de lípidos<sup>134,145</sup>.

Todo lo anterior apoya el papel aterogénico de la hiperhomocisteinemia, particularmente en pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares.

En relación con el embarazo en sus fases iniciales, existen datos que confirman una relación inversamente proporcional entre el diámetro de los vasos coriales y los niveles plasmáticos maternos de homocisteína en aquellas mujeres con aborto temprano recurrente inexplicado<sup>146</sup>. Además, es bien conocido que la microvasculopatía placentaria puede ser secundaria tanto a un defecto materno en el eje folato-homocisteína-MTHFR como a un trastorno propio placentario de dicha vía metabólica, que puede incluso encontrarse enmascarado con niveles maternos normales tanto de folato como de vitamina B12<sup>136</sup>. Aun así, no debemos desechar la hipótesis que considera el nivel de homocisteinemia materna como medida de expresión del efecto tisular que ejercen otros factores de riesgo, como el tabaco, sobre la enfermedad placentaria<sup>147</sup>. De hecho, el consumo de tabaco eleva los niveles plasmáticos de homocisteína, como confirmaron los trabajos de Nygard y colaboradores<sup>148</sup>.

Persisten amplias lagunas en nuestro conocimiento actual sobre el papel de la homocisteína en la patología gestacional dependiente de la placenta. Además tampoco puede descartarse un efecto embriotóxico directo de la propia hiperhomocisteinemia<sup>149</sup>. Al deficiente diseño metodológico de buena parte de estudios realizados hasta el momento sobre el tema, debemos añadir la ausencia de un nivel de referencia definido a partir del cual interpretar como patológicos los valores obtenidos tras una determinación materna de homocisteína. Tampoco existe un claro conocimiento de la evolución que la homocisteína presenta a lo largo del embarazo, del mismo modo que no se ha alcanzado un consenso acerca del procedimiento más apropiado para valorar el estado materno de homocisteína. Sobre este particular, existe cierto acuerdo en considerar como técnica de referencia la determinación plasmática de homocisteína materna en ayunas<sup>136</sup>.

La homocisteína puede ser medida en plasma mediante varios métodos<sup>135</sup>: ensayos radioinmunoensimáticos, por cromatografía de gas-espectrometría de masa, por analizadores de aminoácidos y por cromatografía líquida de alta resolución. Este último es uno de los métodos más comunes.

La mayoría de los estudios clínicos se han basado en la medición de la homocisteína en plasma<sup>144</sup>, que incluye la homocisteína unida a proteínas, la forma

desulfurada mixta, la homocisteína tiolactona y la forma libre. La medición de la homocisteína libre no es clínicamente útil.

La determinación estándar para la determinación de homocisteinemia se realiza en estado de ayuno. La muestra sanguínea se recoge en tubos con EDTA como anticoagulante y es centrifugada dentro de los primeros 30 minutos para evitar elevaciones falsas que provienen de los eritrocitos. Deben ser refrigeradas o congeladas si se van a medir durante las siguientes semanas. Han sido reconocidos algunos grupos de pacientes que tienen valores normales en ayuno y elevaciones anormales en condiciones postprandiales por lo que para evidenciar estos casos se ha propuesto la medición de homocisteína posterior a una carga de metionina oral (100 mg/Kg de peso).

Existen varios factores que influyen en los niveles plasmáticos de homocisteína. Entre ellos, juegan un papel esencial:

**1.- Edad.** Los niveles de homocisteína se incrementan conforme ésta aumenta. La disminución en la producción o actividad enzimática para el metabolismo, la disfunción renal, la disminución en la biodisponibilidad de vitaminas como la B6, la B12 o los folatos, o bien la disminución hormonal en mujeres posmenopáusicas pueden explicar este fenómeno.

**2.- Sexo.** Los niveles de homocisteína generalmente son mayores en hombres que en mujeres.

La existencia de niveles más bajos en mujeres premenopáusicas probablemente esté mediada por un efecto estrogénico. Las mujeres embarazadas<sup>151</sup> y las que siguen terapia hormonal de reemplazo con estrógenos<sup>152</sup> también muestran niveles bajos de homocisteína. En contraste, los niveles de ésta última se incrementan en mujeres posmenopáusicas. Los niveles más bajos en folato, cobalamina y vitamina B6 en varones pueden también explicar las diferencias dependientes del sexo en los niveles de homocisteína.

**3.- Tabaquismo.** Se encuentra una relación directa entre los niveles de homocisteína y el número de cigarrillos fumados<sup>143</sup>.

Se ha publicado que el tabaquismo está asociado con cambios en el estado redox, lo que puede influir en el metabolismo de la homocisteína. Además, los fumadores tienen niveles de folato, vitamina B6 y B12 menores que los no fumadores.

**4.- Nutrición.** La vitamina B6, la vitamina B12 y los folatos son cofactores esenciales en el metabolismo de la homocisteína. Una disminución en sus niveles plasmáticos puede provocar la aparición de una hiperhomocisteinemia. Además, la administración de estas vitaminas reduce los niveles de homocisteína en la mayoría de los individuos con hiperhomocisteinemia.

**5.- Consumo de medicamentos.** Algunos fármacos que interactúan con el metabolismo del folato (metotrexate, carbamazepina, fenitoína) o de la vitamina B6 (azaribina) pueden incrementar los niveles de homocisteína. Igualmente, la administración de isoniazida o de triacetato de 6-azauridina puede comprometer la actividad de la enzima CBS, resultando en hiperhomocisteinemia<sup>153</sup>. La administración de agentes hipolipemiantes como el colestipol, la niacina y el fenofibrato<sup>154</sup> llevan a hiperhomocisteinemia, posiblemente por interferencia en la absorción del folato.

**6.- Patologías.** La insuficiencia renal, la psoriasis, el hipotiroidismo, la leucemia linfoblástica aguda y el cáncer de mama son algunas de las condiciones que se asocian con hiperhomocisteinemia<sup>134,155</sup>.

Aproximadamente 35% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen niveles plasmáticos elevados de homocisteína<sup>156</sup>. Este grupo de pacientes tiene mayores complicaciones macro y microvasculares.

**7.- Genética.** Las mutaciones en diversos genes explican algunos de los incrementos de homocisteína en ciertos individuos<sup>153</sup>.

Los pacientes homocigotos para homocistinuria tienen un marcado incremento en los niveles de homocisteína en plasma debido a la baja actividad de la CBS. Diversas mutaciones de este gen, localizado en el cromosoma 21 están asociadas a variaciones en los niveles de homocisteína en individuos afectados. La mutación del gen que codifica para la MTHFR en homocigotos y la disminución consecuente de su actividad es una causa frecuente de incremento en los niveles de homocisteína en plasma y parece heredarse de manera autonómica recesiva. Algunas formas leves de deficiencia de MTHFR, caracterizadas por el polimorfismo termolábil de la enzima, ocurren con mayor frecuencia en individuos con enfermedad arterial coronaria que en individuos control y se relacionan con un nivel sérico bajo de folato.

Como antes hemos visto, los suplementos de ácido fólico, solos o en combinación con vitamina B6 y B12 disminuyen la concentración de homocisteína en sangre. Se ha planteado la hipótesis de que dicha terapia pueda paliar los efectos deletéreos de la hiperhomocisteinemia en la patología vascular, particularmente aterotrombótica, pero no existe un consenso acerca de la verdadera utilidad de estos suplementos, ni en los niveles mínimos de homocisteína necesarios para iniciar tratamiento. Se necesitan estudios clínicos apropiados que comprueben a largo plazo la verdadera utilidad de estos suplementos, su efecto en las diversas patologías asociadas y su eficacia en la reducción de eventos desfavorables. El inconveniente es que se requiere de varios años para mostrar resultados concluyentes.

Mientras tanto, varios autores han respaldado el incremento en la ingestión de estos suplementos, dado que podría tener un efecto favorable en la prevención de la enfermedad cardiovascular<sup>153</sup>.

La suplementación universal con ácido fólico para la prevención de los defectos del tubo neural es invocada como uno de los elementos esenciales en el control obstétrico y prenatal actuales. Además, algunos trabajos han encontrado asociación entre niveles plasmáticos bajos de folatos y riesgo aumentado de aborto espontáneo, asociación inconstante según autores y que podría responder a la existencia de factores de confusión como la edad o el consumo de alcohol y tabaco<sup>157</sup>.

Aún se desconocen los mecanismos por los cuales los bajos niveles de folato podrían causar el aborto. Se ha especulado con efectos vasculares, mayor frecuencia de malformaciones (particularmente de defectos del tubo neural) y alteraciones en la síntesis y regulación de ADN (el folato juega un papel crucial cediendo grupos carbono para la síntesis de purinas y pirimidinas, y grupos metilo para la metilación asociada a la regulación de ADN<sup>158</sup>).

En lo que respecta al empleo de folatos como elemento preventivo de aborto, algunos trabajos han encontrado un aumento en las tasas de tal complicación entre aquellas gestantes que lo consumían con opuesta intención<sup>159,160</sup>. Se ha especulado con que esta suplementación podría retrasar la aparición de abortos muy precoces que hubieran pasado desapercibidos en ausencia de esta “profilaxis”. Contrariamente a esto, un amplio estudio de casos y controles basado en una extensa población no ha encontrado asociación entre los altos niveles plasmáticos de folatos y un incremento en el riesgo de aborto, sino que al contrario ha encontrado una tendencia hacia la prevención del aborto entre las gestantes con altas tasas de folatos en sangre<sup>157</sup>.

#### **1.4.6.7 HIPERTERMIA MATERNA**

Existe sólida evidencia relativa al aumento en la incidencia de abortos espontáneos cuando aparece fiebre o hipertermia materna durante el embarazo. En cualquier caso, la fiebre deberá ser entendida como un antecedente (y no como una causa) relacionada con un proceso infeccioso, verdadero responsable último de la complicación<sup>3</sup>.

Los efectos más frecuentemente relacionados con la hipertermia son el incremento en las tasas de aborto espontáneo y malformaciones del sistema nervioso central (incluyendo el tubo neural) y el corazón<sup>37</sup>. Aunque como se ha señalado, existen datos muy sólidos acerca de esta asociación, existe una tendencia generalizada a infravalorar el riesgo real de la hipertermia en el embarazo.

En cualquier caso, conviene señalar que los datos relacionados con estos efectos se refieren a elevaciones de la temperatura corporal de al menos 38,9 grados centígrados durante varios días, aunque otros se refieren a fuentes de calor externas como saunas<sup>37,38,39</sup>.

## **1.4.7 TÉCNICAS INVASIVAS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL**

La realización de métodos diagnósticos invasivos durante el embarazo (amniocentesis, biopsia corial y funiculocentesis) pueden favorecer la pérdida del embarazo. El riesgo descrito de pérdida gestacional para estas técnicas es del 1-3%, tasa íntimamente relacionada con la experiencia del especialista que lleva a cabo el procedimiento<sup>3</sup>.

## **1.4.8 CONSUMO DE TÓXICOS**

### **1.4.8.1 ALCOHOL**

El consumo de alcohol en España es una costumbre muy arraigada, que goza de cierta aprobación social. La disponibilidad y el bajo precio, por otra parte, facilitan su consumo extenso entre todos los estratos de población.

En la Encuesta Nacional de Salud del año 2003 se recogió que un 60% de la población española mayor de 16 años consume habitualmente alguna cantidad de alcohol<sup>37,161</sup>. Según cifras del Instituto de la Mujer, España es el cuarto lugar del mundo en el cual más alcohol se ingiere por año e individuo. Unas 487.500 mujeres españolas (el 3,2% población fértil) mantienen un consumo elevado de alcohol. Además, las perspectivas futuras al respecto resultan alarmantes, dada la extensa aceptación social y personal del alcohol entre la población más joven.

El alcance de este hábito tóxico como enfermedad social es muy importante, pero adquiere una relevancia especial en relación con su abuso durante la gestación, por las consecuencias que se derivan sobre el feto.

El alcohol atraviesa fácilmente la placenta, llegando con rapidez a la circulación fetal, donde el hígado fetal, inmaduro, lo metaboliza más lentamente que en el adulto. Por ello, las concentraciones de alcohol en sangre fetal pueden ser más elevadas que en la madre, manteniéndose además altas durante más tiempo que en sangre materna, dando lugar al Síndrome Alcohólico Fetal o embriofetopatía alcohólica. Este síndrome agrupa a distintos cuadros: crecimiento intrauterino retardado, alteraciones del desarrollo psicomotor, síndrome de abstinencia en el recién nacido, retraso mental, problemas de aprendizaje, emocionales o de comportamiento y defectos cardiacos, en el macizo orofacial, auriculares, genitales, renales, sindactilias y alteraciones articulares.

El consumo de alcohol durante el embarazo incrementa también el riesgo de aborto espontáneo (particularmente aquel de tipo precoz), el bajo peso al nacer y la muerte fetal. Además cuando hablamos de alcoholismo existe una frecuente asociación del mismo con malnutrición y otros hábitos poco saludables que afectan negativamente sobre el embarazo<sup>162</sup>.

La Guía para la Prevención de Defectos Congénitos, editada por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España en 2006, desaconseja totalmente la ingesta de alcohol en la gestación, ya que no se conoce cuales son los niveles mínimos seguros tolerables<sup>161</sup>.

#### **1.4.8.2 TABACO**

El hábito de fumar cigarrillos durante el embarazo es muy extendido. Los estudios de prevalencia realizados en la década de los noventa mostraron que entre el 20 y el 33% de las mujeres embarazadas de los países desarrollados mantienen su práctica en el embarazo<sup>163</sup>. A pesar de ello, la percepción del tabaco como un elemento perjudicial para la descendencia hace que la proporción de mujeres que deja de fumar durante el embarazo sea mayor que la que lo hace en otros momentos de sus vidas.

Hasta el 40% de las mujeres en los EE.UU que fuman antes del embarazo dejan el hábito antes de su primera visita prenatal<sup>164</sup>, una tasa sustancialmente mayor que la informada en la población general<sup>165</sup>. Sin embargo, sólo un tercio de estos ex fumadores siguen siendo abstinentes después de un año<sup>166</sup>. Por este motivo el embarazo puede ser un "momento apropiado de aprendizaje" para el abandono del hábito de fumar: existe una mayor percepción del riesgo y los resultados personales que provoca respuestas afectivas o emocionales fuertes, y redefine la función social o el autoconcepto de una mujer, especialmente cuando el fracaso en el cumplimiento de una función social resulta en la estigmatización social.

Existen diferencias sociales marcadas entre las mujeres que fuman y las que no lo hacen. El hábito continuo y el consumo diario elevado demuestran una fuerte asociación con desventajas sociales, alta paridad, ausencia de pareja y un índice de ingresos bajos<sup>167,168,169,170</sup>. Además, existen otros factores psicosociales muy comunes, que contribuyen a mantener el hábito de fumar<sup>166</sup>: depresión, estrés laboral, exposición a la violencia de los compañeros íntimos, bajos niveles de apoyo y temor al aumento de peso<sup>171,174</sup>.

El tabaco sigue siendo uno de los pocos factores potencialmente evitables asociados con el aborto, el bajo peso al nacer, el nacimiento prematuro y la mortalidad perinatal<sup>175</sup>. También existen datos que invocan el papel del tabaquismo en la génesis de trastornos cognitivos y del comportamiento de niños y adolescentes cuyas madres estuvieron expuestas al humo del tabaco<sup>176</sup>. Esto lo convierte en un tema de salud pública prioritario durante el embarazo. Además, el hábito de fumar se asocia con tasas bajas de iniciación de la lactancia materna, y una duración reducida de la misma<sup>177</sup>, si bien existen pocas pruebas de que esta asociación se deba a los efectos fisiológicos del hábito de fumar en la lactancia materna<sup>178</sup>.

El riesgo de aborto, aun mínimo, ha sido confirmado en fumadoras de más de 10 cigarrillos por día<sup>162,179,180,181</sup>. Se estima que cada año se producen entre 19.000 y 141.000 abortos como consecuencia del hábito tabáquico<sup>182</sup>. En cambio, la evidencia de los efectos del tabaco ambiental en fumadoras pasivas es débil e inconsistente, no pudiendo extraerse conclusiones válidas al respecto<sup>183,184</sup>.

La asociación entre aborto y consumo activo de tabaco es conocida desde 1957, pero tuvieron que pasar casi treinta años hasta que se plantearan consensos mundiales sobre esta materia. En octubre de 1985 tuvo lugar en San Francisco la primera Conferencia Internacional sobre Tabaquismo y Salud Reproductiva. En ella se reconoció de modo firme la estrecha relación entre aborto, infertilidad y el hábito de fumar, del mismo modo que se puso de manifiesto la mayor frecuencia de anomalías cuali-cuantitativas en el seminograma de los varones fumadores respecto de controles no expuestos<sup>185</sup>. Además, existen datos que apoyan un aumento del riesgo de aborto cuando el varón es fumador, por una probable exposición materna indirecta al humo del tabaco, aunque dicho efecto también podría estar mediado por el daño espermático antes referido<sup>186</sup>. En cualquier caso, el efecto embrio-fetal es dependiente de la dosis tabáquica a la cual la madre es sometida<sup>187</sup>.

Los efectos del tabaco sobre la gestación son muy precoces y así está descrito que los metabolitos de la nicotina alcanzan al embrión y se acumulan en sus tejidos a una edad tan temprana como las 7 semanas gestacionales<sup>188</sup>.

Todas las sustancias del tabaco atraviesan la barrera placentaria. De los 2500 productos químicos que contiene el humo del cigarrillo, no se sabe con certeza cuáles son nocivos para el desarrollo del feto, pero lo que sí se conoce es que tanto la nicotina como el monóxido de carbono pueden ser perjudiciales para el feto<sup>161</sup>.

En cuanto al mecanismo por el cual el tabaco ejerce su efecto pernicioso sobre la gestación, es múltiple:

**1.-** La exposición materna al humo del tabaco modifica los niveles plasmáticos de estroprogestágenos, hormonas íntimamente ligadas al mantenimiento del embarazo.

Es bien conocido que tanto la síntesis de progesterona como la excreción urinaria de estrógenos se ven disminuidas en fumadoras, probablemente como consecuencia del efecto citotóxico que los alcaloides del tabaco ejercen sobre el trofoblasto<sup>188,189</sup>.

**2.-** El consumo de tabaco ejerce un claro efecto vasoconstrictor, mediado por la descarga adrenal que provoca la nicotina. Tal efecto reduce el flujo placentario y provoca hipoxia materno-fetal, fenómeno en el que también intervendrán la exposición al monóxido de carbono de la combustión, la inhibición de los enzimas respiratorios por parte de la nicotina y la síntesis de carboxihemoglobina<sup>176,190,191</sup>.

**3.-** El tabaco es un potente genotóxico. Dicho efecto está mediado por la activación de los componentes neutros de la fase particulada mediante enzimas halladas en múltiples tejidos, siendo los compuestos más importantes los benzopirenos y los dibenzoantracenos. Una vez activadas estas moléculas, tóxicas por sí mismas o alguno de sus metabolitos reactivos, forman uniones covalentes de alta afinidad con el material genético, dando lugar a la formación de aductos.

Una medida de la inestabilidad genética inducida por compuestos genotóxicos, además de la presencia de mutaciones en genes diana asociados con el hábito fumador, es el incremento en la formación de micronúcleos, visibles fácilmente en cultivos celulares humanos<sup>186,192, 193,194</sup>.

Muchos carcinógenos químicos del tabaco pueden ser activados metabólicamente al interaccionar con moléculas intracelulares, produciendo de este modo daño genético. Recientemente diversos autores han detectado la presencia de metabolitos específicos del tabaco en la orina de recién nacidos de fumadoras activas y pasivas, lo que sugiere un posible efecto genotóxico del humo del tabaco desde etapas precoces del desarrollo embrionario<sup>195,196</sup>.

**4.-** Se especula con la posibilidad de que el tabaco, además de distorsionar la función ovárica y trofoblástica, altere la motilidad de la trompa de Falopio, perturbando el transporte de los gametos y el cigoto<sup>197</sup>.

Aunque es conocido que el humo del tabaco contiene numerosas sustancias teratogénicas, los más recientes estudios no encuentran datos que sugieran la

existencia de malformaciones fetales específicas asociadas al consumo materno de tabaco<sup>198</sup>.

Existen pruebas sólidas acerca de la falta de fiabilidad de un autoinforme como medida del nivel de consumo de tabaco en los ámbitos de asistencia sanitaria, especialmente en la atención materna. Este hallazgo implica que los ensayos que no validan el nivel de consumo de tabaco tienen probabilidad de presentar errores de medición considerables y, por lo tanto, un poder estadístico reducido para identificar los efectos verdaderos<sup>199</sup>.

En cualquier caso, el problema más importante en España actualmente y en relación con el embarazo es la elevada incidencia de hábito tabáquico entre las mujeres en edad fértil. Según el Instituto de la Mujer hay un 21,5% de fumadoras de más de 10 cigarrillos al día<sup>161</sup> dentro de este grupo de población.

El riesgo para el feto está directamente asociado al número de cigarrillos. Se ha podido constatar que el abandono del hábito tabáquico en el primer trimestre evita los efectos deletéreos, y que si no se consigue en el segundo trimestre, pero si en el tercero, se obtienen mejores resultados que si se continua fumando<sup>161</sup>.

La Guía para la Prevención de Defectos Congénitos, editada por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España en 2006, establece que, se debe aconsejar en el periodo preconcepcional el abandono de cualquier tipo de sustancia, narcótica, alucinógena, psicotropa o hipnótica que pueda crear adicción<sup>161</sup>.

### **1.4.8.3 CAFEÍNA**

Los primeros estudios en relación con el papel de la cafeína en el aborto espontáneo apreciaron un mínimo aumento del riesgo entre las mujeres cuya una ingesta diaria de cafeína era superior a los 500 mg/día<sup>162</sup>. Trabajos más recientes han encontrado que este incremento en el riesgo de aborto espontáneo, aun pequeño, se hace ya presente entre aquellas mujeres que consumen dosis tan bajas como 150 mg diarios, si bien no puede descartarse que este efecto pueda deberse (al menos en parte) a otros factores como la edad o el consumo de alcohol y tabaco<sup>200</sup>.

En los últimos años han sido publicados varios trabajos de revisión sobre el consumo excesivo de cafeína<sup>201</sup> (café, cacao, bebidas de cola y té) y sus efectos deletéreos sobre la fertilidad. Los trabajos más rigurosos encuentran que el consumo de cafeína en dosis diarias superiores a 300 mg, además de afectar negativamente la

fertilidad, puede incrementar el riesgo de aborto espontáneo y de bajo peso al nacer, produce taquicardia fetal y presenta riesgo teratógeno.

Una taza de café (expreso) contiene entre 100-150 mg de cafeína, mucho menos si es descafeinado (4 mg). La cafeína también se encuentra en el chocolate, el té y los refrescos de cola.

En la tabla que sigue se recogen las cantidades estimadas de cafeína según el tipo de bebida:

TIPO DE BEBIDA	CONTENIDO DE CAFEÍNA (mg)	CANTIDAD (en ml)	CONTENIDO DE CAFEÍNA (por 100 ml/g de producto)
Café Express	100 - 120	60 ml	166,7 - 200
Capuchino	100 - 120	180 ml	55,6 – 66,7
Café con leche	100 - 120	180 ml	55,6 – 66,7
Café americano	103	180 ml	57,3
Descafeinado	5 - 9	180 ml	2,8 - 5
Café instantáneo	57	1 cucharadita (5 ml)	1140
Té hervido 1 minuto	40	300 ml	13,34
Té hervido 3 minutos	36	180 ml	20
Té hervido 5 minutos	80	300 ml	26,7
Té instantáneo	25 – 35	1 cucharadita (5 ml)	500 – 700
Coca-Cola®	30	360 ml	8,4
Coca-Cola light®	41	360 ml	11,4
Pepsi-Cola®	32	360 ml	8,9
Pepsi-Cola light®	30	360 ml	8,4
Red Bull®	80	360 ml	22,3
Chocolate con leche	15	100	15
Chocolate	43	100	43
Chocolate blanco	0	100	0

Tomado de: *Guía para la Prevención de Defectos Congénitos. Subdirección General de Cartera de Servicios y Nuevas Tecnologías. Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones; 2006. p.95*

La Guía para la Prevención de Defectos Congénitos, editada por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España en 2006, establece como recomendación que si se consume cafeína habitualmente, su ingesta no sea superior a los 50 mg/día en la etapa periconcepcional, ni a 300 mg/día durante el embarazo<sup>202</sup>.

Aunque la cafeína es un teratógeno reconocido en roedores, este efecto no ha podido ser comprobado en humanos. En cambio, potencia la teratogenia inducida por otras sustancias, como el tabaco o el alcohol, y además tiene la propiedad de actuar sinérgicamente con la ergotamina y el propanolol, induciendo una intensa

vasoconstricción capaz de conducir a la aparición de malformaciones por isquemia<sup>187</sup>.

#### **1.4.8.5 OTRAS SUSTANCIAS DE ABUSO**

Los estudios acerca del papel abortígeno de las sustancias de abuso en el embarazo son discordantes y salvo consumo excesivo de determinadas sustancias, no se puede establecer claramente un riesgo asociado al aborto espontáneo. De manera genérica puede afirmarse que todas las drogas afectan al embarazo negativamente. Al atravesar la barrera placentaria el feto se convierte en un órgano diana especialmente vulnerable, ya que su hígado es todavía incapaz de metabolizar determinadas sustancias, alcanzándose altas concentraciones de las mismas en todos sus tejidos. Las drogas de peso molecular muy bajo, pasan al feto con gran facilidad y una cantidad pequeña se convierte para él en una sobredosis. Además, muchas consumidoras de drogas lo son de varios tipos a la vez<sup>161</sup>.

El análisis del meconio para la comprobar el consumo materno de drogas es ampliamente aceptado entre la comunidad científica, dado que permite obtener un registro histórico de la exposición a tóxicos. Se han descrito técnicas fiables para la determinación de cocaína, anfetaminas, opioides, cannabinoides, fenciclidina, nicotina y metadona en meconio<sup>203</sup>.

El consumo de drogas durante el embarazo se asocia con severas complicaciones materno-fetales, entre las cuales se encuentra el aborto<sup>198</sup>.

Existen datos fiables sobre los efectos perniciosos del alcohol, la cocaína, la marihuana y el tabaco sobre el embarazo. En cambio, existen pocos datos sobre los efectos de drogas de reciente aparición como el éxtasis o el LSD. En cualquier caso, para la mayoría de drogas (con la excepción del alcohol) existe información segura acerca de la inexistencia de malformaciones fetales específicas asociadas<sup>198</sup>.

El consumo de **cocaína** está asociado con un aumento en la incidencia de malformaciones urogenitales y muerte embrio-fetal intrauterina, si bien esta segunda asociación sólo ha podido ser comprobada, respecto de la población sin hábitos tóxicos<sup>161,204</sup>.

La **marihuana** puede producir abortos, prematuridad y muerte intrauterina del feto (comprobado sólo en animales). En los hijos de madres consumidoras de esta droga se ha comprobado una mayor incidencia de alteraciones de la visión y del comportamiento<sup>161</sup>.

Las **anfetaminas** pueden producir malformaciones cardiacas, labio leporino, y trastornos en el desarrollo psicomotor. En cuanto a las **drogas de diseño** éxtasis vegetal y especial K, son variantes y mezclas sintéticas de las anfetaminas y producen el mismo tipo de complicaciones<sup>161</sup>.

La adicción a otro tipo de sustancias se relacionaría más con factores teratogénicos que pudieran condicionar la pérdida del embarazo que a un efecto directo abortígeno<sup>162,205</sup>.

La Guía para la Prevención de Defectos Congénitos, editada por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España en 2006, establece que, se debe aconsejar en el periodo preconcepcional el abandono de cualquier tipo de sustancia narcótica, alucinógena, psicotropa o hipnótica que pueda crear adicción<sup>161</sup>.

## **1.4.9 CONSUMO DE FÁRMACOS**

### **1.4.9.1 EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL CONSUMO DE FÁRMACOS. TERATOGENESIS**

Se define como reacción adversa (también “efecto indeseable” y “enfermedad iatrogénica”) producida por un medicamento<sup>206</sup> a “cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad”.

Las reacciones adversas producidas por medicamentos son tan antiguas como la misma historia y resulta lógico que así sea si se tiene en cuenta que cualquier producto con actividad farmacológica potencial puede actuar como un remedio, pero también como un veneno, en función de las circunstancias y dosis en que se administre.

Las reacciones adversas secundarias al uso de un determinado fármaco pueden clasificarse:

***1.- Sobredosis relativa.*** Se produce cuando un fármaco es administrado a las dosis habituales, pero a pesar de ello sus concentraciones alcanzan rangos superiores a los habituales por causas farmacocinéticas. Un ejemplo sería la mayor incidencia de sordera entre pacientes con insuficiencia renal tratados con antibióticos aminoglucósidos en comparación con pacientes con una función renal normal.

**2.- Efectos colaterales.** Son los inherentes a la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación. Algunos ejemplos serían las alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico asociadas al empleo de corticoides o el broncoespasmo producido por los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

**3.- Efectos secundarios.** Son los derivados del efecto terapéutico buscado. Así por ejemplo, la acción farmacológica de una tetraciclina consiste en actuar como agente bacteriostático. A consecuencia de este efecto, buscado para tratar una patología infecciosa, se puede alterar la flora bacteriana intestinal, con lo que se puede dar lugar a un cuadro de disbacteriosis, que sería un efecto secundario.

**4.- Idiosincrasia.** Se define como una sensibilidad peculiar a un producto determinado, motivada por la singular estructura de algún sistema enzimático. En general se considera que se trata de un fenómeno de base genética y que las respuestas idiosincrásicas se deben a polimorfismo genético. Algunos ejemplos serían la anemia hemolítica por déficit en glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa tras la administración de ciertos fármacos oxidantes, la apnea por succinilcolina en portadores de una colinesterasa plasmática atípica, la metahemoglobinemia por nitratos, el incremento del riesgo de lupus eritematoso por hidralacina o por procainamida. O las reacciones de hipersensibilidad por sulfamidas, entre los acetiladores lentos de estos fármacos y de la isoniacida, así como el mayor riesgo de broncoespasmo por timolol (incluso si se aplica en forma de gotas oculares) o de efectos extrapiramidales por haloperidol y otros neurolépticos entre los hidroxiladores lentos de la debrisoquina.

**5.- Hipersensibilidad alérgica.** Para su producción es necesaria la sensibilización previa del individuo y la mediación de algún mecanismo inmunitario. Se trata de reacciones cuya intensidad no se encuentra relacionada con la dosis administrada, y en general se clasifican en cuatro grupos según los criterios de Gell y Coombs<sup>207</sup>.

**6.- Tolerancia.** Es el fenómeno por el cual, en caso de administración repetida, continuada o crónica de un fármaco o droga a la misma dosis, disminuye progresivamente la intensidad de los efectos, de tal manera que es necesario aumentar progresivamente la dosis para poder mantener la misma intensidad de acción. Remontable, se desarrolla para todos los efectos del fármaco, tanto los deseables como los indeseables.

Aunque el interés didáctico de esta clasificación es evidente, su aplicabilidad clínico-epidemiológica es limitada, pues insinúa el mecanismo de acción pero no contempla algunos efectos de gran importancia sanitaria, como por ejemplo la teratogenia. Por eso existe cierto consenso general en la actualidad para aceptar la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson en 1991 como la más adecuada<sup>208</sup>.

Según estos autores, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos:

- **Reacciones de tipo A (“augmented”)**. Serían el resultado de una acción y efecto farmacológicos exagerados, pero por otra parte normales, de un fármaco administrado a las dosis terapéuticas habituales. Algunos ejemplos serían la bradicardia por bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos o la hemorragia por anticoagulantes.

Se trata de cuadros predecibles si se conocen las propiedades farmacológicas del producto administrado. Forman parte de lo que se podría considerar como uno de los extremos del espectro de variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos y pueden ser debido a causas farmacéuticas (cantidad de fármaco, velocidad de su liberación), farmacocinéticas (variaciones en la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción) y farmacodinámicas (por variabilidad en la sensibilidad del receptor o en los mecanismos homeostáticos que condicionan el efecto farmacológico). Generalmente dependen de la dosis y a pesar de que su incidencia y la morbilidad que producen en la comunidad son elevadas, en general su letalidad es baja.

- **Reacciones de tipo B (“bizarre”)**. Son efectos totalmente aberrantes que no son de esperar sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis terapéuticas habituales en un paciente cuyo organismo hace un tratamiento farmacocinético normal del fármaco administrado. La hipertermia maligna por anestésicos, la porfiria aguda y la gran mayoría de las reacciones de hipersensibilidad alérgica forman parte de este grupo. En general se trata de cuadros de aparición impredecible, que no se suelen observar en las pruebas toxicológicas preclínicas con animales de experimentación. Aunque su incidencia y la morbilidad que producen son bajas, su letalidad puede ser alta.

- **Reacciones de tipo C**. Son aquellos efectos indeseables asociados a tratamientos prolongados (por ejemplo, necrosis papilar e insuficiencia renal por uso prolongado de analgésicos).

- **Reacciones de tipo D**. Son efectos retardados, como, por ejemplo, la carcinogénesis o la teratogénesis.

Las primeras encuestas formales de la era contemporánea sobre problemas de seguridad de medicamentos datan de finales del siglo diecinueve, cuando se formó una comisión encargada de estudiar los casos de muerte súbita ocurridos en pacientes anestesiados con cloroformo<sup>209</sup>. Pero sin duda la tragedia de las muertes producidas por el jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol y la epidemia de focomelia y otras malformaciones producidas por la talidomida son los hechos que más han contribuido a concienciar de la necesidad de definir, cuantificar, estudiar y prevenir los efectos indeseables de los medicamentos, particularmente cuando éstos son

empleados en pacientes embarazadas. Puede incluso que éste haya sido uno de los principales factores a la hora de condicionar que en la actualidad el interés principal de la farmacología clínica sea la selección de medicamentos partiendo de los conceptos de eficacia y relación beneficio-riesgo.

Hace décadas se creía que la placenta servía de barrera estanca que protegía al feto de los efectos adversos de los fármacos. El desastre de la talidomida cambió completamente esta idea, demostrando que la exposición embriofetal a fármacos durante los periodos críticos del desarrollo podía producir daños irreversibles. El comprobado por este fármaco ha sugerido la posibilidad de que cualquier fármaco pueda ser una nueva talidomida, lo que ha conducido, en ocasiones, al extremo contrario como es tener una percepción de teratogénesis alejada del perfil de seguridad real del fármaco<sup>210</sup>.

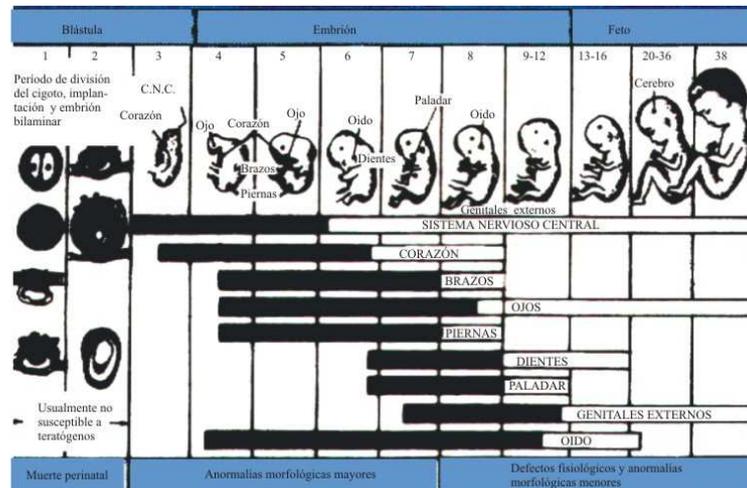
Por teratogénesis o dismorfogénesis entendemos la alteración morfológica, bioquímica o funcional, inducida durante el embarazo y que es detectada durante la gestación, en el nacimiento o con posterioridad<sup>211</sup>.

Los medicamentos pueden dañar al feto en cualquier periodo del embarazo, aunque el momento de mayor riesgo es el primer trimestre ya que, como se señaló en el capítulo de recuerdo embriológico, durante la fase embrionaria (especialmente en los días 20-55 posfecundación) tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos. Evidentemente, un factor de gran importancia es el tipo de sustancia consumida. Sobre este último particular, aconsejamos revisar el capítulo dedicado a la clasificación de fármacos según su riesgo teratogénico.

Los efectos nocivos que los fármacos administrados a la madre pueden tener sobre el feto han sido conceptualizados en tres tipos: teratogenia, efectos indeseables sobre el desarrollo y efectos secundarios sobre el feto y/o neonato. Los mecanismos de lesión embrio-fetal son múltiples: la acción que pueden producir sobre el material hereditario, las alteraciones del crecimiento de los tejidos, la detención o modificación de la morfogénesis normal y la destrucción celular. Por su parte, la variabilidad en la expresión del potencial teratogénico de un medicamento depende de factores como la dosis consumida, el período del embarazo en que se administró, la interacción con otros factores ambientales (por ejemplo la multiterapia) y la susceptibilidad individual de la madre y el feto<sup>212</sup>.

Lógicamente, cuanto más inmaduro es el producto de la concepción, más sensible resulta a los posibles agentes nocivos. Pero, además del agente en sí, interesa el momento en que actúa a modo de noxa farmacológica. El amplio conocimiento actualmente existente sobre desarrollo embriológico humano permite tener bien establecido el momento de mayor vulnerabilidad para cada órgano o sistema de órganos. Según se muestra en el esquema que sigue, queda bien establecido el momento de mayor vulnerabilidad para cada órgano o sistema de órganos. Las barras negras corresponden a los períodos de mayor susceptibilidad, en dependencia del calendario de morfogénesis por períodos del desarrollo y que

corresponde a la fase de máxima intensidad en la síntesis de ADN en cada uno de esos órganos o sistemas.



Fuente: *Taboada Lugo N, Lardoeyt Ferrer R, Quintero Escobar K, Torres Sánchez Y. Teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos. Rev Cubana Obstet Ginecol 2004;30:14-2).*

El creciente desarrollo de la genética está demostrando que los agentes agresores prenatales de naturaleza ambiental actúan sobre un terreno genéticamente predispuesto, por lo que existe una relación estrecha entre genotipo y ambiente en lo relativo a la teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos. Esto explica el hecho de que un mismo medicamento no presente la misma potencialidad teratogénica en dos gestantes que lo hayan consumido en el mismo período y con igual dosis, lo que pudiera deberse a la existencia en tal caso de un defecto génico que conlleve una alteración en un metabolito o enzima que intervenga en la vía metabólica de la degradación de dicho medicamento. Un ejemplo en tal sentido lo constituye la administración de un aminoglucósido a dosis mínima en dos gemelos dicigóticos, que produjo sordera en uno de ellos y en el otro no. La existencia de la mutación 1555 en el ADN mitocondrial explica tal situación, pues la presencia de esta mutación predispone a la ototoxicidad por aminoglucósidos. Sin embargo esta alteración del genotipo constituye una causa necesaria pero no suficiente; para que se desarrolle la sordera es preciso la intervención del ambiente, en este caso la administración de algún fármaco de este grupo farmacológico<sup>213</sup>.

En la siguiente tabla se resumen los mecanismos de acción teratogena, así como los factores que influyen en la misma:

<b>TERATOGENIA POR FÁRMACOS</b>	
<b>MECANISMOS DE ACCCIÓN TERATÓGENA</b>	<b>FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ACCIÓN TERATÓGENA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutaciones en las células fetales.</li> <li>- Aparición de alteraciones cromosómicas:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Defectos en la separación cromosómica.</li> <li>o Interferencias en las mitosis.</li> </ul> </li> <li>- Efectos directos sobre el embrión-feto:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Cambios en las hormonas que regulan la diferenciación sexual.</li> <li>o Alteraciones en la composición o características de las membranas celulares.</li> <li>o Inhibición en la síntesis y/o actividad enzimática.</li> </ul> </li> <li>- Efectos indirectos sobre el embrión-feto:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Disminución del aporte materno de nutrientes esenciales.</li> <li>o Disminución en el paso trasplacentario de nutrientes esenciales.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Naturaleza del agente.</li> <li>- Intensidad y duración del estímulo, dependiente del paso trasplacentario:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Características físico-químicas del fármaco.</li> <li>o Grosor y superficie de las membranas que separan circulaciones materna y fetal.</li> <li>o Flujo sanguíneo placentario.</li> <li>o Farmacocinética del feto.</li> <li>o Actividad metabólica placentaria.</li> <li>o Administración concomitante de otros tóxicos.</li> </ul> </li> <li>- Fase del desarrollo.</li> <li>- Susceptibilidad genética.</li> <li>- Edad materna.</li> <li>- Estado nutricional materno.</li> <li>- Patología materna útero-placentaria.</li> <li>- Patología materna sistémica</li> </ul>

Tomado de Armijo JA, Benitez J. *Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos.* En: *Farmacología humana 3º ed.* Barcelona: Editorial Masson;1997. p.107-29.

La teratogenicidad embriofetal inducida por agentes químicos puede ser sospechada por la presencia de ciertas características fenotípicas comunes, alteraciones en la morfogénesis y/o alteraciones funcionales. Además, algunos medicamentos muestran "predilección" por algún órgano o sistemas de órganos específicos, por tratarse de estructuras embrionarias para las que tienen receptores o especial afinidad.

La embriofetopatía causada por agentes con un alto riesgo teratogénico como la talidomida o la warfarina, son relativamente fáciles de identificar, pero desafortunadamente resulta más difícil detectar un teratógeno débil que origina defectos congénitos tan sólo en un número reducido de casos. Esto se debe a la incidencia relativamente elevada de los defectos congénitos y al hecho de que muchas embarazadas toman medicamentos en algún momento de la gestación para el tratamiento de enfermedades frecuentes pero leves<sup>213</sup>.

Aunque, evidentemente, la mejor alternativa en el embarazo es no tomar medicamentos, esto no siempre es posible. Por ello, cuando se plantea pautar un fármaco a un paciente, especialmente si éste es una mujer embarazada, surge la duda de su seguridad.

En cualquier caso, no todas las malformaciones pueden ser atribuidas al uso de fármacos. El 40% son de origen desconocido y sólo un 5- 9% del total puede ser atribuidas a factores ambientales como agente único. Entre estos factores ambientales se incluyen la enfermedad o infección de la madre, los productos químicos y los fármacos.

Las malformaciones congénitas debidas a factores estrictamente medioambientales afectan al 0,1-0,2% de todos los nacidos vivos y solamente una pequeña parte de éstas son debidas a fármacos que actúan como teratógenos. Se calcula que del 2 al 5% de las anomalías congénitas son atribuidas a fármacos<sup>214,215,216</sup>, pero lo más importante es que aunque sean un porcentaje muy bajo, serían evitables en la mayoría de los casos.

La exposición a medicamentos durante el embarazo es elevada. Entre un 44,2 y un 99,5% de las mujeres embarazadas, según diversos estudios<sup>214,215,216,217,218,219,220</sup>, toma algún medicamento durante la gestación. El número medio de fármacos durante el embarazo varía entre 2,6 y 13,6 fármacos por mujer gestante. En un estudio llevado a cabo en la población danesa se vio que el 26,6% de las embarazadas habían recibido medicación potencialmente dañina para el feto y en un estudio similar realizado en España se observó que solamente un 7% de las mujeres embarazadas no había tomado ningún fármaco durante la gestación mientras que el 55% había consumido medicación durante el primer trimestre. Los fármacos más frecuentemente utilizados en el embarazo son los antieméticos, antiácidos, antimicrobianos, tranquilizantes, diuréticos, analgésicos y corticoides, además de los suplementos vitamínicos y minerales<sup>221</sup>. Los resultados obtenidos en otro estudio similar realizado en Francia señalan que el 59% de las mujeres embarazadas recibieron medicamentos clasificados con la categoría D de la FDA, un 1,6% recibieron medicamentos de la categoría X y un 78,9% medicamentos que no tienen ninguna categoría asignada<sup>218</sup>.

Existen dos factores relevantes en relación con el elevado consumo de fármacos en el embarazo: el primero el incremento de la edad a la que las mujeres están teniendo los hijos. La mayor edad hace que aumente el número de mujeres con patologías diagnosticadas antes de quedar embarazadas. El segundo, el hecho de que haya crecido el número de embarazos en condiciones médicas que antes se creían incompatibles con la gestación (sirvan como ejemplo el lupus eritematoso sistémico o las enfermedades cardíacas). Ambos son, sin duda, dos factores a contemplar a la hora de realizar cualquier valoración sobre el uso de fármacos en el embarazo.

En cualquier caso, los posibles efectos perniciosos asociados al consumo de fármacos durante la gestación trascienden de la teratogenia y comprenden procesos tan dispares como la hipertermia materna asociada a ciertas reacciones de hipersensibilidad y las múltiples descompensaciones homeostáticas que cualquier sustancia química externa puede introducir, tanto en la fisiología de la madre como en el producto de la concepción.

Para conocer el impacto sanitario de los efectos indeseables producidos por medicamentos, puede ser útil examinar su gravedad y su frecuencia. Aunque en general las reacciones adversas suelen ser de carácter leve o moderado, también pueden producir la muerte o ser responsables de lesiones irreversibles invalidantes o estigmatizantes. En cuanto a su frecuencia, diversos estudios hospitalarios han puesto de manifiesto que entre un 3 y un 6% de los ingresos son debidos a efectos indeseables de los fármacos y que, de entre los enfermos hospitalizados, un 10-20% padecen alguna reacción adversa<sup>222</sup>. Sin embargo, existen muchos menos datos procedentes de la atención extrahospitalaria, precisamente donde se consume la mayor parte de los fármacos y también donde este consumo se realiza en condiciones menos rigurosas; algunos autores apuntan que un 2,5% de las consultas son por reacciones adversas y que un 40% de pacientes sufren efectos indeseables producidos por los medicamentos ingeridos<sup>223</sup>.

Por otra parte, no es infrecuente que las embarazadas consuman medicamentos “naturales” o de origen vegetal de los que no se tienen datos en población humana ni en animales de experimentación<sup>217</sup>.

En el momento actual el consumo de fármacos es considerado como la principal fuente en la simulación de enfermedades, y resulta prácticamente inabarcable el espectro de trastornos “pseudopatológicos” que puede producir<sup>224</sup>.

El feto, los niños y los ancianos son los pacientes más susceptibles de padecer reacciones adversas por fármacos, debido en el primer caso a que el proceso de maduración no se ha concluido y en el segundo a modificaciones fisiológicas que acompañan el proceso de envejecimiento.

Hay que considerar, además, los cambios fisiológicos propios de la gestación (variación del volumen plasmático y aclaramiento renal, aparición de nuevos compartimentos como la placenta y órganos fetales), que pueden afectar a los parámetros farmacocinéticos de los fármacos consumidos, alterando su eficacia y toxicidad, tanto para la madre como para el feto<sup>215,225</sup>.

También se han registrado diferencias sexuales no sólo en la incidencia de las reacciones adversas (que muy probablemente se debe a una exposición mayor de las mujeres) sino también en la susceptibilidad intrínseca<sup>226,227</sup>.

Por otra parte, la presencia de ciertas enfermedades como la insuficiencia renal, hepática y cardíaca, o algunos cuadros endocrinos, pueden alterar los efectos de los fármacos sobre el organismo, con lo que en ciertos casos puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. Tampoco deben ser menospreciados otros agentes medioambientales y socioculturales, capaces de influir sobre la frecuencia de aparición de los efectos indeseables asociados al consumo de fármacos.

### **1.4.9.2 CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS SEGÚN SU RIESGO TERATOGENICO**

La administración de medicamentos durante la gestación resulta siempre problemática. Con gran frecuencia el clínico debe enfrentarse al dilema no sólo de tratar o no farmacológicamente determinada patología, sino, y más aún, de escoger el fármaco más seguro de entre los varios disponibles para dicho trastorno. Con el fin de servir de ayuda en tan comprometida situación, se han desarrollado múltiples clasificaciones para agrupar a los medicamentos en función de su riesgo teratogénico.

La más extendida en nuestro medio es la de la FDA (*Food and Drug Administration*), lo que no excluye la utilidad de la información que pueden aportar otros tipos de clasificaciones. En cualquier caso, todas ellas adolecen de información fiable sobre multitud de fármacos, los cuales son encuadrados dentro de categorías que, más que ayudar al clínico a discernir, se limitan a afirmar que no existen estudios suficientes para aconsejar su uso en humanos.

#### **1.- Clasificación de la FDA**

Descrita por primera vez en septiembre de 1979 en el *FDA Drug Bulletin*, su renovación es periódica.

Distingue cinco categorías de medicamentos, desde las sustancias sobre las que existe una total evidencia científica de su inocuidad sobre el feto hasta las que están completamente contraindicadas en el embarazo y que se recogen a continuación:

- **Categoría A:** Estudios controlados realizados con el fármaco no han demostrado un riesgo para el feto durante el primer trimestre y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores, por lo que la probabilidad de teratogénesis parece remota.

- **Categoría B:** Se distinguen dos supuestos:

- Estudios en animales no han mostrado riesgo teratogénico, aunque no se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas.

- Estudios en animales han mostrado un efecto teratógeno no confirmado por estudios en mujeres embarazadas durante el primer trimestre de gestación, no existiendo evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

- **Categoría C:** Se asigna a aquellos fármacos para los que se considera que solamente han de administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Existen dos posibilidades:

- Existen estudios en animales que revelan efectos teratógenos sobre el feto y no existen estudios en mujeres.
- No existen estudios ni en animales ni en mujeres.

- **Categoría D:** Aquellos fármacos para los que hay una clara evidencia de riesgo teratogénico, aunque los beneficios pueden hacerlos aceptables a pesar del riesgo que comporta su uso durante el embarazo. Un ejemplo sería el de un medicamento que fuera necesario para tratar una enfermedad grave o una situación límite y para el cual no existan alternativas más seguras.

- **Categoría X:** Los medicamentos pertenecientes a esta categoría están contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Estudios realizados en animales o en humanos han mostrado la aparición de anomalías fetales y/o existen evidencias de riesgo teratogénico basado en la experiencia humana. El riesgo que supone la utilización de estos fármacos en embarazadas supera claramente el posible beneficio.

Para aplicar esta clasificación a la hora de realizar una prescripción hay que tener en cuenta una serie de limitaciones:

- Que los estudios en animales son orientativos, pero no extrapolables a la especie humana. Así, por ejemplo, la talidomida no demostró ser teratogénica en los ensayos realizados con roedores y, sin embargo, está contraindicada en el embarazo (categoría X).

Un caso contrario podría ser el del ácido acetilsalicílico, que ha mostrado efectos teratogénicos y embriocidas en animales (categoría D), no demostrando teratogenia en estudios controlados realizados en humanos. Por otra parte, hay que destacar que los estudios en embarazadas son retrospectivos, ya que no es éticamente aceptable realizar ensayos clínicos de este tipo. Tal hecho hace que solamente se disponga de experiencia con los fármacos más antiguos. Además, resulta enormemente difícil establecer una relación causa-efecto entre fármaco y resultado adverso ya que se trata de un problema en el que intervienen múltiples factores.

- Muchos principios activos no tienen ninguna categoría asignada por la FDA.
- Fármacos de uso muy común en Europa (como el metamizol o el deflazacort) no están comercializados en Estados Unidos.

▪ En la categoría C se encuadran casi dos terceras partes del total de medicamentos aprobados. Dicha circunstancia responde a los rigurosos criterios de la clasificación FDA, que precisa de datos de alta calidad, difícilmente obtenibles<sup>228</sup>.

Por ello, la información aportada por esta clasificación en muchas ocasiones se muestra inespecífica, siendo necesario hacer acotaciones. Así, por ejemplo, en la publicación sobre medicamentos y embarazo del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME), aparece un sistema de sub y superíndices que completa la información aportada por la clasificación de la FDA<sup>214</sup>.

## **2.- Clasificación de la CADIME**

Siendo L la letra que representa la clasificación teratogénica de un fármaco (A, B, C, D, X), se distinguen cuatro categorías:

- **LM**: El laboratorio valora el uso del producto durante el embarazo en su literatura profesional.

- **L\***: Categoría otorgada por el laboratorio.

- **L#**: Categoría en el tercer trimestre del embarazo o en el embarazo a término.

- **L§**: Categoría otorgada por otras causas (vía de administración, dosis elevadas o tratamiento prolongado).

## **3.- Otras clasificaciones**

### **3.1.- Según la importancia o frecuencia del efecto teratogenico<sup>214</sup>**

- Según importancia:

- Teratógeno probado.
- Teratógeno probable.
- Teratógeno posible.
- Teratógeno improbable.

- Según frecuencia:
  - Teratógeno frecuente.
  - Teratógeno ocasional.
  - Teratógeno infrecuente.
  - No teratógeno.

Estas clasificaciones tienen interés desde el punto de vista práctico, ya que fármacos de una misma categoría FDA pueden, sin embargo, presentar distinta probabilidad de ser teratógenos.

### **3.2.- Clasificación del *Australian Drug Evaluation Committee* (ADEC)**

Establece que los fármacos pueden ser categorizados en siete grupos: A, B1, B2, B3, C, D y X, siendo X la categoría de mayor riesgo teratogénico<sup>229</sup>.

- **Categoría A:** fármacos que han sido tomados por un alto número de mujeres embarazadas y en fase de lactancia, sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto.

- **Categoría B1:** fármacos que han sido tomados por un limitado número de mujeres embarazadas o en fase de lactancia sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto. Los estudios en animales no muestran ninguna evidencia de incremento en la incidencia de daño fetal.

- **Categoría B2:** fármacos que han sido tomados por un limitado número de mujeres embarazadas o en fase de lactancia sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto. Los estudios en animales son inadecuados o inexistentes, pero los datos disponibles no muestran evidencia de incremento en la incidencia de daño fetal.

- **Categoría B3:** fármacos que han sido tomados por un limitado número de mujeres embarazadas o en fase de lactancia sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto. Los estudios en animales han mostrado evidencia de un incremento de incidencia de daño fetal cuya importancia es incierta en humanos.

- **Categoría C:** fármacos que, debido a sus efectos farmacológicos, han causado o se sospecha que causan efectos dañinos al feto o neonato sin causar malformaciones. Estos efectos deben ser reversibles.

- **Categoría D:** fármacos que han causado o se sospecha que causan un incremento en la incidencia de malformaciones o daños irreversibles. Los fármacos de esta categoría no están absolutamente contraindicados en el embarazo (como los anticonvulsivantes). Además, muchas veces esta categoría es asignada basándose en sospechas.

- **Categoría X:** fármacos que tienen un alto riesgo de causar daños permanentes al feto y que no deben usarse en el embarazo o cuando hay posibilidades de quedarse embarazada.

### **3.3 Catálogo Sueco de Especialidades Farmacéuticas Registradas**

Publicado en 1978, establece seis grupos posibles: A, B1, B2, B3, C, D<sup>228,230</sup> :

- **Categoría A:** fármacos que han sido extensamente usados y/o en los que hay datos clínicos que indican que no hay evidencia de interferencia en el proceso reproductivo.

- **Categoría B:** fármacos en los que los datos de embarazadas humanas son insuficientes para hacer cualquier estimación sólida sobre el riesgo teratógeno. Basándose en datos animales se distinguen tres subgrupos.

- **Categoría C:** la acción farmacológica puede tener efectos indeseados en el feto o recién nacido.

- **Categoría D:** los datos humanos indican un incremento en la incidencia de malformaciones.

A pesar del indudable valor de todas las clasificaciones señaladas, existe una creciente demanda entre la clase médica para encontrar una clasificación de medicamentos según su riesgo de teratogénesis más específica y unificada (al menos en el ámbito de la Unión Europea) y que, además de la categoría que se asigne a ese medicamento, incluya siempre información adicional que aclare por qué ese fármaco está encuadrado en tal categoría. En base a esta necesidad y para ayudar al profesional sanitario español a clasificar un medicamento para su utilización en mujeres gestantes, Abad y colaboradores<sup>221</sup> elaboraron recientemente una relación de 828 principios activos comercializados en España, con sus respectivos factores de riesgo (tabla I), tomados de las siguientes fuentes bibliográficas:

A- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Es una publicación elaborada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, donde se recogen todas las especialidades farmacéuticas comercializadas en nuestro país.

## INTRODUCCIÓN

B- Perinatology.com. Es una página web (elaborada por The San Gabriel Valley Perinatal Medical Group) que contiene fuentes de información, para profesionales de la salud, relacionadas con el cuidado del feto y complicaciones del embarazo.

C- Briggs y cols. Este libro es una sólida fuente de información sobre medicamentos en embarazo y lactancia.

En la tabla I algunos medicamentos tienen dos categorías de riesgo. Esto es debido a varias causas: diferencias de criterio entre autores y fabricante, duración del tratamiento, dosis del medicamento, trimestre del embarazo en el cual se administra el medicamento, etc. Estas situaciones se han señalado con un número en la tabla y su significado se indica al pie de ésta. En la tabla II se indican los factores de riesgo de algunos medicamentos extranjeros utilizados en nuestro país mediante solicitud a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Tabla I

MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA Y FACTORES DE RIESGO SOBRE EL FETO<sup>(7-9)</sup>

Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Brigss <sup>9</sup>	Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Brigss <sup>9</sup>
Abacavir	C		C	Anastrozol	C		
Abciximab	C			Anfotericina B	B	B	B
Acarbosa	B		B	Antazolina			C
Acebutolol			B / D(2-3t)	Antitrombina III	C		
Aceite mineral			C	Apraclonidina	C		
Acenocumarol	D		D	Aprotinina			B
Acetazolamida	C	C	C	Arsénico, Trióxido	D		
Acetilcisteína	B			Ascórbico, Ácido	A / C(5)		A / C(5)
Acetilcolina, Cloruro			C	Atenolol	C	D	D
Acetilsalicílico, Ác.	D	C(8) / D	C / D(3 en 3t)	Atorvastatina	X	X	X
Acetohidroxiámico, Ác.	X			Atracurio, Besilato	C		C
Aciclovir	C	B	B	Atropina	C	C	C
Acitretina	X		X	Auranofina	C		
Adenosina		C	C	Aurotiomalato Sódico	C		C
Albendazol	C		C	Azadina	B		B
Albúmina	C			Azadina	B		
Alcanfor			C	Azatioprina	D	D	D
Alcohol etílico		X(3)	D / X(1)	Azelastina	C		
Aldesleukina	C			Azitromicina	B	B	B
Alendrónico, Ác.	C	C		Aztreonam	B	B	B
Alfa-1-Antitripsina	C			Bacampicilina	B		B
Alfacalcidol	A / D(5)			Bacitracina			C
Alfentanilo	C	C	C / D(1)	Baclofeno	C	C	C
Algedrato	B			Bario, Sulfato	D		
Alimemazina			C	Basiliximab	B		
Almagato	B			Becaplermina	C		
Almasilato	B			Beclometasona	C	C	C
Alopurinol	C	C	C	Belladona			C
Alprazolam	D	D	D	Benazepril	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)
Alteplasa	C		C	Bencilpenicilina	B		
Amantadina	C	C	C	Bencilpenicilina Benzatina	B	B	B
Amidotrizoato Na			D	Bencilpenicilina Procaína	B	B	B
Amifostina	C			Bendroflumetiazida			C / D(6)
Amikacina	C	C	C	Benfotiamina	A / C(3)		
Amilorida		B	B / D(6)	Betametasona	C	C	C / D(1t)
Aminobenzoico, Ác.	C			Betaxolol	C	C	C / D(2-3t)
Aminocaproico, Ác.	C	C	C	Bexaroteno			X
Aminoglutetimida	D		D	Bicalutamida	X		
Amiodarona	D	D	D	Biperideno	C		C
Amitriptilina	C	D	C	Bisacodilo	C		
Amlodipino	C	C	C	Bismuto, Salicilato			C
Amonio, Cloruro			B	Bisoprolol	C		C / D(2-3t)
Amoxicilina	B	B	B	Bleomicina	D	D	D
Amoxicilina / Ácido Clavulánico	B	B		Brimonidina	B		
Ampicilina	B	B	B	Bromfeniramina		C	C
Amprenavir			C	Bromocriptina	B	B	C
Anakinra	B						

Tabla I.

MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA Y FACTORES DE RIESGO SOBRE EL FETO (CONTINUACIÓN)

Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Briggs <sup>9</sup>	Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Briggs <sup>9</sup>
Buclizina			C	Cefonicida	B		B
Budesonida	C	B	C	Cefotaxima	B		B
Bumetanida	C	C	C / D(6)	Cefoxitina	B		B
Bupivacaina	C			Cefpodoxima - Proxetilo	B		B
Buprenorfina	C		C	Cefprozilo	B	B	B
Bupropión	B	B	B	Cefradina	B		B
Buspirona	B	B	B	Ceftazidima	B		B
Busulfán	D		D	Ceftibuteno	B		B
Cabergolina	B			Ceftriaxona	B		B
Cafeína	C			Cefuroxima	B	B	B
Cafeína	C	B	B	Celecoxib	C / D(3t)	C	C / D(3t)
Calcifediol	A / D(5)		C / D(5)	Celiprolol			B / D(2-3t)
Calcio, Acetato	C			Cetirizina	B	B	B
Calcio, Carbonato	A			Cianocobalamina	A / C(5)	C	A / C(5)
Calcio, Cloruro	A			Ciclobenzaprina	B	B	B
Calcio, Fosfato	A			Ciclofosfamida	D	D	D
Calcio, Glubionato	A			Ciclopentolato	C		
Calcio, Pícolato	A			Ciclopirox			B
Calcipotriol	C			Ciclosporina	C	C	C
Calcitonina	C	C	C	Cidofovir	C		C
Calcitriol	A / D(5)		C / D(5)	Cilastatin - Imipenem	B		C
Candesartán			C / D(2-3t)	Cilazapril	C / D(2-3t)		
Capreomicina	C		C	Cimetidina	B	B	B
Captopril	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)	Cinarizina			C
Carbamazepina	C	D	D	Cinitaprida	B		
Carbarsalato cálcico	C			Ciprofloxacino	C	C	C
Carbidopa			C	Ciproheptadina	B	B	B
Carbimazol	D	D	D	Ciproterona	C		
Carbinoxamina			C	Cisaprida	C	C	C
Carboplatino	D			Cisatracurio, Besilato	B		
Carisoprodol		C	C	Cisplatino	D	D	D
Carmustina	D			Citalopram		C	C
Carnitina	B			Citarabina	D		D
Caroteno (Beta)			C	Cladribina	D		
Carteolol	C		C / D(2-3t)	Claritromicina	C	C	C
Carvedilol	C		C / D(2-3t)	Cleboprida	B		
Casantranol			C	Clemastina	B		B
Cáscara sagrada			C	Clindamicina	B	B	B
Cefaclor	B		B	Clobetasol	C		
Cefadroxilo	B		B	Clobetasona	C		
Cefalexina	B	B	B	Clodrónico, Ácido	C		
Cefalotina	B		B	Clofazimina	C		C
Cefapirina	B		B	Clomifeno	X	X	X
Cefazolina	B		B	Clomipramina	C		C
Cefepime	B		B	Clonazepam	C	D	D
Cefixima	B		B	Clonidina	C	C	C
Cefminox	B						

Tabla I.

## MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA Y FACTORES DE RIESGO SOBRE EL FETO (CONTINUACIÓN)

Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Briggs <sup>9</sup>	Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Briggs <sup>9</sup>
Clopidogrel	B	B		Diffunisal	C		C / D(3t)
Cloral, Hidrato			C	Digoxina	C	C	C
Clorambucilo	D		D	Dihidrocodeína	C		
Cloranfenicol	C	C	C	Dihidroergotamina	X		
Clorazepato	D		D	Diltiazem	C	C	C
Clorciclizina			C	Dimenhidrinato	B		B
Clordiazepóxido	D	D	D	Dimetindeno			B
Clorfenamina	B	B	B	Dinoprostona	C		
Clorhexidina	B		B	Dipiridamol	B	C	C
Cloroquina	D	C	C	Dipivefrina	B		
Clorpromazina		C	C	Diprofilina (Difilina)			C
Clorpropamida	C	C	C	Disopiramida	C	C	C
Clortalidona	B		B / D(6)	Disulfiram			C
Clortetraciclina	D		D	Ditranol	C		
Clotrimazol		B	B	Dobesilato Cálcico	C		
Cloxacilina	B	B	B	Dobutamina	B		B
Clozapina	B		B	Docetaxel	D		
Codeína	C	C	C / D(1)	Docusato sódico	C	C	C
Colchicina	C / D(11)	D	D	Domperidona	C		
Colecalciferol	A / D(5)	A / D(5)	C / D(5)	Donepezilo	C		
Colestipol			B	Dopamina	C		C
Colestiramina	C	C	B	Dornasa Alfa	B		
Colistina	B			Dorzolamida	C		
Cortisona			C / D(1t)	Dosulepina			D
Cromoglicico, Ácido	B		B	Doxapram	B		
Dacarbazina	C		C	Doxazocina	B	C	C
Daclizumab	C			Doxepina	C	C	C
Dalteparina	B		B	Doxiciclina	D	D	D
Danazol	X		X	Doxilamina		A	A
Dapsona	C		C	Doxorrubicina (Adriamicina)	D	D	D
Daunorrubicina	D		D	Droperidol	C	C	C
Deferoxamina			C	Ebastina	C		
Desmopresina	B	B	B	Econazol	C		
Dexametasona	C	C	C / D(1t)	Ecotiopato			C
Dexbromfeniramina			C	Edrofonio	C		C
Dexclorfeniramina	B		B	Efavirenz	C		C
Dexibuprofeno	B / D(3t)			Efedrina		C	C
Dexpantenol	A / C(3)			Elcatonina	B		
Dextrometorfano		C	C	Emedastina	B		
Dextropropoxifeno	C			Enalapril	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)
Diazepam	D	D	D	Enoxaparina	B	B	B
Dicicloverina			B	Entacapona	C		
Diclofenaco	B / D(3t)		B / D(3t)	Epinefrina	C		C
Diclofenamida	C			Epirubicina	D		D
Diclorfenamida	C		C	Epoetina Alfa	C	C	C
Didanosina	B		B	Epoetina Beta	B		
Difenhidramina	B	B	B				

Tabla I.

MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA Y FACTORES DE RIESGO SOBRE EL FETO (CONTINUACIÓN)

Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Briggs <sup>9</sup>
Epoprostenol			B
Eprostatán	C / D(2-3t)		C / D(2-3t)
Eptifibatida	B		
Equinácea			C
Ergocalciferol			A / D(5)
Ergotamina		X	X
Eritromicina	B	B	B
Ertapenem	B		
Escopolamina	C		C
Esmolol	C		C
Esomeprazol	B		
Esparfloxacino			C
Espectinomina	B		B
Espiramicina	C		C
Espirapril	C / D(2-3t)		
Espironolactona	D	C	C / D(6)
Estanozolol	X		
Estavudina	C		C
Estradiol	X		X
Estramustina	D		
Estreptomicina	D		D
Estreptoquinasa	C		C
Estriol	X		
Estrógeno conjugado	X	X	X
Estrona			X
Estroncio (89M), Cl	D		
Etambutol	B	B	B
Etanercept			B
Etidrónico, Ácido	C		
Etilefrina	C		
Etinilestradiol			X
Etomidato	C		
Etopósido	D		D
Etosuximida		C	C
Etretinato		X	X
Factor VIII	C		
Famciclovir	B		B
Famotidina	B	B	B
Felodipino	C	C	C
Fenazona			C
Fenazopiridina			B
Fenilbutazona	C / D(3t)		C / D(3t)
Fenilefrina	C		C
Fenilpropanolamina		C	C
Feniltoloxamina			C
Fenitoina	D	D	D
Fenobarbital	D	D	D

Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Briggs <sup>9</sup>
Fenofibrato	C		C
Fenoltaleina			C
Fenoterol			B
Fenoximetilpenicilina	B	B	B
Fentanilo	C		C / D(1)
Fexofenadina	C	C	C
Filgrastim	C		
Finasterida	X		
Fitomenadiona	C		C
Flavoxato	B		B
Flecainida	C		C
Fluconazol	C	C	C
Fludarabina	D		
Fludrocortisona	C		
Flufenazina		C	C
Flumazenil	C		
Flunitrazepam			D
Fluoresceína	C		B
Fluormetolona	C		
Fluorouracilo	D		D / X
Fluoxetina	C	C	C
Flupentixol			C
Flurazepam	X		X
Flurbiprofeno	B / D(3t)		B / D(3t)
Flutamida	D		
Fluticasona	C		
Fluvastatina	X	X	X
Fluvoxamina	C		C
Fólico, Ácido	A	A	A / C(5)
Folinato cálcico	A / C(3)		C
Folitropina Beta	X		
Foscarnet	C		C
Fosfomicina	B		B
Fosinopril	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)
Furazolidona			C
Furosemida	C	C	C / D(6)
Gabapentina	C	C	C
Gadodiamida	C		
Ganciclovir	C		C
Gemcitabina	D		
Gemfibrozil	C	C	C
Gentamicina	C	C	C
Gestonorona, Caproato	X		
Ginkgo Biloba			C
Glatiramer			B
Glibenclamida	B	C	C
Glicerina	C		C

Tabla I.

## MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA Y FACTORES DE RIESGO SOBRE EL FETO (CONTINUACIÓN)

Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Briggs <sup>9</sup>	Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Briggs <sup>9</sup>
Glimepirida	C	C	C	Insulina Aspart	B		
Glipizida	C	C	C	Insulina Aspart Protamina	B		
Glucagón	B			Insulina Glargina	B		
Gonadotropina Coriónica Humana	C			Insulina Humana	B	B	B
Goserelina	D/X			Insulina Isofánica	B		
Granisetron	B		B	Insulina Lispro	B		
Griseofulvina	C		C	Insulina Lispro Protamina	B		
Guafenesina		C	C	Insulina Zinc	B		
Halazepam	D			Interferón Alfa	C		C
Halofantrina	X			Interferon Beta-1a	C		
Haloperidol		C	C	Interferón Beta-1b	C		C
Halotano		C		Interferón Gamma-1b	C		C
Heparina	C	C	C	Iodixanol	B		
Hexaclorofeno			C	Ioduro potásico		D	D
Hidralazina	C	C	C	Ioduro sódico			D
Hidroclorotiazida	C	B	B / D(6)	Iohexol	B		
Hidrocortisona	C		C / D(1t)	Iopamidol	B		
Hidrotalcita	B			Iopanoico, Ácido	C		D
Hidroxiclороquina	C	C	C	Iopromida	B		
Hidroxizina		C	C	Ioversol	B		
Hidroxicobalamina	A / C(3,11)			Ipratropio	B	B	B
Hierro(II), Gluconato	A/C(3)			Irbesartán	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)
Hipérico (Hierba de San Juan)			C	Irinotecán	D		
Homatropina	C		C	Isoniazida	C	C	C
Ibandrónico, Ácido	C			Isoniazida / Piridoxina	C / A(8)		
Ibuprofeno	B / D(3t)	B / D(3t)	B / D(3t)	Isoprenalina	C	C	C
Idarrubicina	D		D	Isosorbida, Mono y Dinitrato	C	C	C
Idoxuridina			C	Isotretinoína	X	X	X
Ifosfamida	D			Isradipino	C		C
Imidapril	C / D(2-3t)			Itraconazol	C		C
Imipenem / Cilastatina	B		C	Ketamina	B		B
Imipramina	B	D	D	Ketoconazol	C		C
Imiquimod	B			Ketoprofeno	B / D(3t)		B / D(3t)
Indapamida	B		B / D(6)	Ketorolaco	C / D(3t)	C	C / D(3t)
Indinavir	C		C	Ketotifeno	C		
Indometacina	C / D(3t)	B / D(3t,12)	B / D(3t,12)	Labetalol	C	C	C / D(2-3t)
Infliximab	B			Lactulosa	B		B
Inmunoglobulina Anti Hepatitis B	C		C	Lamivudina	C		C
Inmunoglobulina Anti Rábica	C		C	Lamotrigina	C	C	C
Inmunoglobulina Anti RH (D)	C			Lansoprazol	B	B	B
Inmunoglobulina Anti Tetánica	C		C	Latanoprost	C	C	
Inmunoglobulina Inespecífica	C		C	Leflunomida	X		X
				Lepirudina	B		
				Lercanidipino	C		
				Letrozol	D		

Tabla I.

MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA Y FACTORES DE RIESGO SOBRE EL FETO (CONTINUACIÓN)

Medicamento	Catálogo EF7	Perinatology <sup>a</sup>	Briggs <sup>b</sup>
Leuprorelina, Acetato (Leuprolida)	X		X
Levetiracetam	C		
Levobunolol	C		
Levocabastina	C		
Levodopa		C	C
Levofloxacino	C	C	C
Levofolinato cálcico	A / C(3)		C
Levomepromazina			C
Levonorgestrel	X / D (implante)		
Levosulpirida	B		
Levotiroxina	A	A	A
Lidocaina (Xilocaina)	B	B	B
Lincomicina	B		B
Lindano		B	B
Linestrenol	X		D
Linezolid			C
Lisina			C
Lisinopril	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)
Litio	D	D	D
Lodoxamida	B		
Lomefloxacino			C
Loperamida	B	B	B
Loratadina	B	B	B
Lorazepam	D	D	D
Losartán	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)
Lovastatina	X	X	X
Loxapina	C		C
Magaldrato	B		
Magnesio, Hidróxido	B	B	
Magnesio, Sulfato			B
Manitol			C
Maprotilina	B		B
Mebendazol	C	C	C
Meclofenamato	C / D(3t)		B / D(4)
Meclozina	B	B	B
Medrogestona	X		
Medroxiprogesterona	X	X	X
Mefenámico, Ác	C	C	C / D(3t)
Megestrol	X		
Melfalán	D		D
Meloxicam			C / D(3t)
Memantina	C		
Menadiona	C		C / X(3t)
Mepiramina			C
Mepivacaína	C		
Mercaptopurina	D		D

Medicamento	Catálogo EF7	Perinatology <sup>a</sup>	Briggs <sup>b</sup>
Meropenem	B		B
Mesalazina	B	B	B
Mesna	B		
Mesterolona	X		
Metadona	C	C	B / D(1)
Metenolona	X		
Metformina	B	B	B
Metilcelulosa	B		
Metildigoxina	C		
Metildopa	B	B	B
Metilergometrina	C		
Metilescopolamina, Bromuro			C
Metilfenidato	C	C	C
Metilprednisolona	C		
Metilrosanilina, Cl (Violeta Genciana)			C
Metiltionina, Cloruro (Azul de Metileno)			C / D(13)
Metocarbamol	C		C
Metoclopramida	B	B	B
Metoprolol	C	C	C / D(2-3t)
Metotrexato	D / X(3)	X	X
Metoxaleno	C		C
Metronidazol	B	B	B
Mexiletina	C		C
Micofenolato de Mofetilo	C		C
Miconazol		C	C
Midazolam			D
Mifepristona			X
Miglitol	B		B
Milrinona	C		C
Minociclina	D	C	D
Minoxidilo	C	C	C
Mirtazapina	C		C
Misoprostol	X	X	X
Mitomicina	D		
Mitoxantrona	D		D
Mivacurio, Cloruro	C		
Mometasona	C	C	
Montelukast	B	B	B
Morfina	C	C / D(1)	C / D(1)
Moxifloxacino			C
Nabumetona	C / D(3t)	C / D(3t)	C / D(3t)
Nadolol	C		C / D(2-3t)
Nadroparina	B		B
Nafarelina	X		
Nafazolina	C		

Tabla I.

## MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA Y FACTORES DE RIESGO SOBRE EL FETO (CONTINUACIÓN)

Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Brigss <sup>9</sup>	Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Brigss <sup>9</sup>
Naloxona	B		B	Pancuronio	C		C
Naltrexona	C		C	Pantoprazol	B		B
Nandrolona	X			Pantoténico, Ácido			A / C(5)
Naproxeno	B / D(3t)	B / D(3t)	B / D(3t)	Paracetamol	B	B	B
Naratriptán	C		C	Parafina	C		
Nedocromilo Sódico	B		B	Paromomicina		C	C
Nelfinavir	B		B	Paroxetina	C	C	C
Neomicina	C		C	Pasiflora			C
Neostigmina	C		C	Pegfilgrastim	C		
Netilmicina	C			Penicilamina		D	D
Nevirapina	C		C	Penicilina G	B	B	B
Nicardipino	C		C	Penicilina V	B		B
Nicotina	D	D		Pentamidina	C		C
Nicotinamida			A / C(5)	Pentazocina	C	C / D	C / D(1)
Nicotínico, Ácido			A / C(5,7)	Pentostatina	D		
Nifedipino	C	C	C	Pentoxifilina	C		C
Nimodipino	C		C	Perfenazina			C
Nisoldipino			C	Pergolida	B		
Nistatina		C	C	Perindopril			C / D(2-3t)
Nitrendipino	C			Permetrina		B	B
Nitrofurantoína	B	B	B	Petidina (Meperidina)	C	B / D	B / D(1)
Nitroglicerina	C	B	B	Pilocarpina	C		C
Nitroprusiato sódico	C		C	Pimozida	C		
Nizatidina	C	B	B	Pindolol		B	B / D(2-3t)
Nonoxinol-9 / Octoxinol-9			C	Pioglitazona	C		C
Norepinefrina	C		C	Piperacilina			B
Noretisterona (Noretindrona)	X		X	Piperazina			B
Norfloxacino	C		C	Pirantel			C
Norgestrel			X	Pirazinamida	C		C
Nortriptilina			D	Piridostigmina, Br		C	C
Octreótido	B		B	Piridoxina	A / C(3)	A	A
Ofloxacino	C	C	C	Pirimetamina	C	C	CM
Olanzapina	C	C		Piroxicam	B / D(3t)	C	C / D(3t)
Olopatadina	B			Pirvinio		C	C
Omeprazol	C	C	C	Podofilotoxina			C
Ondansetrón	B	B	B	Poliestirensulfato Na	C		
Orlistat	B		B	Polimixina B			B
Oxazepam		D	D	Potasio, Citrato	A		A
Oxcarbapentina			C	Potasio, Cloruro	A	C	A
Oxibuprocaína	C			Potasio, Glucoheptonato	A		
Oxibutinina	B		B	Potasio, Gluconato	A		A
Oximetazolina			C	Povidona Iodada			D
Oxitetraciclina	D		D	Pramipexol	C		
Oxprenolol	C		C / D(2-3t)	Prazosina	C		C
Paclitaxel	D			Prednicartrato	C		
				Prednisolona	B		C / D(1t)

**Tabla I.**

**MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA Y FACTORES DE RIESGO SOBRE EL FETO (CONTINUACIÓN)**

Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Briggs <sup>9</sup>
Prilocaina	B		
Probenecid			C
Procaina	C		
Procainamida	C	C	C
Procarbazina	D		D
Prociclidina	C		C
Progesterona		B	
Proguanil			B
Prometazina	C	C	C
Propafenona	C		C
Propofol	B		B
Propranolol	C	C	C / D(2-3t)
Protamina, Sulfato	C		C
Protirelina			C
Pseudoefedrina	B	C	C
Quazepam	X		X
Quenodesoxicólico, Ácido	X		
Quetiapina	C		
Quinapril	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)
Rabeprazol	B		B
Raloxifeno	X	X	
Ramipril	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)	C / D(2-3t)
Ranitidina	B	B	B
Remifentanilo	C		
Repaglinida	C		C
Reserpina		C	C
Retepasa	C		
Retinol	A / X(5)	A / X(5)	A / X(5)
Ribavirina	X		X
Riboflavina			A / C(5)
Rifabutina	B		
Rifampicina	C	C	C
Riluzol	C		
Risedrónico, Ác	C		
Risperidona	C	C	
Ritodrina	B / X(1-2t)		B
Ritonavir	B		B
Rituximab	C		
Rizatriptán	C		C
Rocuronio	B		
Rofecoxib		C	C / D(3t)
Ropinirol	C		
Roxatidina	B		
Salbutamol	C	C	C
Salicilato de Trolamina	C		
Salmeterol	C	C	
Selegilina	C		C
Senósidos A y B	C		C
Sermorrelina	C		
Sertralina	C	C	B
Sibutramina	C		
Simeticona			C
Simvastatina	X	X	X
Sirolimus	C		
Sodio, Bicarbonato	C		
Somatostatina			B
Somatropina	C		
Sotalol	B		B / D(2-3t)
Sucralfato	B		B
Sulbactam		B	
Sulbutiamina	A / C(3)		
Sulfacetamida	C		
Sulfadiazina	B		
Sulfasalazina	B / D(4)	B	B / D(4)
Sulindaco	B / D(3t)		B / D(3t)
Sultamicilina	B		
Sumatriptán	C	C	C
Suxametonio, Cl	C	C	C
Tacalcitol	C		
Tacrina	C		
Tacrolimus	C		C
Tamoxifeno	D		D
Tamsulosina	B		
Tazaroteno	X		
Tecnecio (TC-99M)	C	X	
Tegafur	D		
Telmisartán	C / D(2-3t)		C / D(2-3t)
Tenipósido	D		D
Teofilina	C	C	C
Terazosina	C		C
Terbinafina	B	B	B
Terbutalina	B	B	B
Terfenadina	C	C	C
Testosterona	X		
Tetracaína	C		
Tetraciclina	D	D	D
Tetracosáctido	C		
Tetracosáctido	C		C
Tiagabina	C		
Tiamazol (Metimazol)	D	D	D
Tiamina	A / C(5)		A / C(5)
Ticarcilina	B	B	B
Ticlopidina	B		

Tabla I.

## MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA Y FACTORES DE RIESGO SOBRE EL FETO (CONTINUACIÓN)

Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Briggs <sup>9</sup>	Medicamento	Catálogo EF <sup>7</sup>	Perinatology <sup>8</sup>	Briggs <sup>9</sup>
Timolol	C	C	C / D(2-3t)	Vacuna BCG	C		C
Tinzaparina	B		B	Vacuna de Conjugado de <i>Haemophilus b</i>		C	C
Tioguanina	D		D	Vacuna Estreptococo Grupo B			C
Tiopental sódico	C	D	D	Vacuna Gripe	C	C	C
Tioridazina		C	C	Vacuna Hepatitis A	C	C	C
Tiotepa	D		D	Vacuna Hepatitis B	C	C	C
Tirofibrán	B			Vacuna Meningococo	C	C	C
Tirosina			A	Vacuna Paperas		X	C
Tirotropina alfa			C	Vacuna Pneumococo Polivalente		C	C
Tizanidina	C			Vacuna Poliovirus Inactivada	C	C	C
Tobramicina	D	D	C / D	Vacuna Poliovirus Viva atenuada	C	C	C
Tocoferol	A / C(5)		A / C(5)	Vacuna Rabia (Humana)	C	C	C
Tolmetina	C / D(3t)	C	C / D(3t)	Vacuna Sarampión	C	X	C
Tolterodina	C			Vacuna Tifus	C		C
Topiramato	C			Vacuna Varicela	C	C	C
Topotecán	C			Valaciclovir	B		B
Torasemida	B			Valeriana			B
Toremifeno	D			Valganciclovir	C		
Toxide Tetánico / Difteria			C	Valproico, Ácido	D	D	D
Tramadol	C	C	C	Valsartan	C / D(2-3t)		C / D(2-3t)
Trandolapril	C / D(2-3t)		C / D(2-3t)	Vancomicina	C	C	B
Tranexámico, Ácido	B		B	Vecuronio, Bromuro	C		
Tranilcipromina	C		C	Venlafaxina	C	C	C
Trastuzumab	B			Verapamilo	C	C	C
Trazodona	C		C	Vinblastina	D		D
Tretinoína (Sistémica)			D	Vincristina	D		D
Tretinoína (Tópica)	C		C	Vindesina	D		
Triamcinolona	C	C	C / D(1t)	Vinorelbina	D		D
Triamtereno	D	C	C / D(6)	Warfarina	X	D	D / X
Triazolam	X		X	Zafirlukast	B		B
Triclormetiazida			C / D(6)	Zalcitabina	C		C
Trifluoperazina		C	C	Zaleplon	C		
Trifluridina	C			Zidovudina	C	C	C
Trihexifenidilo	C		C	Zofenopril	C / D(2-3t)		
Trimetoprim	C	C	C	Zoledrónico, Ácido	C		
Trimetrexato	D		D	Zolmitriptán	C		
Trimipramina	C			Zolpidem	B	B	B
Tripelenamina			B	Zuclopentixol			C
Tripolidina	B	C	C				
Tropicamida	C						
Tuberculina	C						
Urapidilo	B						
Uroquinasa	B		B				

1. Altas dosis o mucho tiempo. 2. Mucho tiempo. 3. Altas dosis. 4. Cerca del parto. 5. Usado en dosis superiores a las RDA (dosis diarias recomendadas). 6. Usado en hipertensión inducida por el embarazo. 7. Usado típicamente para trastornos lipídicos. 8. Dosis bajas. 9. Uso no médico. 10. En mujeres con fenilcetonuria. 11. Vía parenteral. 12. Usado más de 48 horas. 13. Inyección intraamniótica. 1t: Primer trimestre del embarazo. 2t: Segundo trimestre del embarazo. 3t: Tercer trimestre del embarazo.

Tabla II		
MEDICAMENTOS EXTRANJEROS UTILIZADOS EN ESPAÑA Y FACTORES DE RIESGO SOBRE EL FETO <sup>7</sup>		
Especialidad farmacéutica	Principio activo	Briggs
AGRELIN 100 CAPS. 0,5 MG	Anagrelida	C
ANCOTIL 100 COMP. 500 MG	Flucitosina	C
ANTICHOLIUM 5 AMP. 2 MG/5 ML	Fisostigmina	C
ATITEN SOLUCION 15 ML	Dihidrotaquisterol	A / D(5)
BILTRICIDE 6 COMP. 600 MG	Prazicuantel	B
CYNOMEL 30 COMP. 25 MCG	Liotironina	A
DANTRIUM 100 CAPS. 100 MG	Dantroleno	C
DEMSER 100 CAPS. 250 MG	Metirosina	C
DEXEDRINE 28 COMP. 5 MG	Dextroanfetamina	C
DIBENYLIN 30 CAPS. 10 MG	Fenoxibenzamina	C
DIPENTUM 500 MG. 60 COMP.	Olsalazina	C
DUKORAL 3 ML. 2 DOSIS	Vacuna del cólera	C
KIDROLASE 10 VLS. 10.000 UI	Asparaginasa	C
LARIAM 8 COMP. 250 MG	Mefloquina	C
LONGACHIN 20 CAPS. 275 MG	Quinidina	C
LYOVAC COSMEGEN 1 V. 50 MCG	Dactinomicina	C
MARCOUMAR 25 COMP. 3 MG	Fenprocumona	C
MORUVIRATEN 0,5 ML 1 DOSIS	Vacuna Rubéola - Sarampión	C
NARDIL 100TAB. 15 MG	Fenelcina	C
NAVANE 100TAB. 10 MG	Tiotixeno	C
NOVERIL 20 COMP. 240 MG	Dibencepina	D
ORGARAN 1 DOSIS 10 AMP.	Danaparoide Sódico	B
PRIMAQUINA 100 COMP. 7,5 MG	Primaquina	C
PROGLICEN 100 CAPS. 100 MG	Diazóxido	C
PROPYCIL 50 MG 100 TAB.	Propiltiouracilo	D
QUININA LAFRAN 20 COMP. 500 MG	Quinina	D / X
REGITINA 5 AMP. 10 MG 1ML	Fentolamina	D
REOMAX 20 COMP. 50 MG	Etacrínico, Ácido	B / D(6)
SEROMYCIN 100 CAPS. 250 MG	Cicloserina	C
STAMARIL PASTEUR UNIDOSIS	Vacuna Fiebre Amarilla cepa 17D	D
SYPRINE 100 CAPS. 250 MG	Trientina	C
TALOXIA 120 MG/ML 230 ML, 400, 600 MG 100 COMP.	Felbamato	C
URECHOLINE 25 MG. 100 COMP.	Betanecol	C
VARITECT CP 5, 20, 50 ML 1 VIAL	Inmunoglobulina Anti Varicela-Zoster (Humana)	C
ZAROXOLIN 50TAB. 5 MG	Metolazona	B / D(6)

5: Usado en dosis superiores a la RDA (dosis diaria recomendada). 6: Usado en hipertensión inducida por el embarazo.

### 1.4.10 OCUPACIÓN LABORAL DURANTE LA GESTACIÓN

Pocos trabajos reúnen los criterios suficientes de diseño para realizar un adecuado análisis estadístico de la exposición profesional a tóxicos, en relación con el aborto espontáneo. Pequeños tamaños muestrales, medidas poco fiables del efecto y malas definiciones de la variable exposición, sesgos de selección y observación,

mal control de variables de confusión e imposibilidad de análisis en la relación dosis-efecto han sido constantes en los estudios realizados hasta el momento<sup>231</sup>.

Aunque algunos estudios han encontrado un cierto efecto adverso de algunas profesiones sobre la fertilidad (masculina y femenina), resulta virtualmente imposible estimar la proporción de infertilidad debida a exposición laboral en la población general.

Dentro de las profesiones posiblemente involucradas en un resultado adverso reproductivo se encuentran los trabajos de soldadura y aquellos realizados en ambientes con excesivo calor. Y entre las sustancias implicadas en este fracaso reproductivo destacan: mercurio, antimonio, boro, disulfido de carbón, cloro, plomo inorgánico, carbamatos, éter de etilenglicol, manganeso, disolventes orgánicos, estrógenos sintéticos, y progestinas y acetona<sup>231</sup>.

#### **1.4.11 RADIACIONES Y FACTORES MEDIOAMBIENTALES**

Resulta sumamente complejo asociar las pérdidas gestacionales con uno o varios factores medioambientales. Con gran frecuencia la presencia de éstos se desconoce, del mismo modo que se ignora si su acción es aislada, potenciada o mitigada por otros factores, que pueden también ser desconocidos. Probablemente el mecanismo de acción de estos factores esté en relación con acciones teratogénicas que condicionan una postrera pérdida del embarazo. Está comprobado el potencial teratogénico de los metales pesados (particularmente el mercurio), los disolventes orgánicos y el alcohol, desconociéndose la acción de los pesticidas y la exposición a gases anestésicos en quirófanos<sup>232,233,234</sup>.

En relación con los elementos emisores de ondas, aunque sí ha podido objetivarse un aumento de riesgo de aborto espontáneo en exposiciones a radares y emisores industriales, no se ha podido comprobar dicho efecto para la exposición a aparatos domésticos, pantallas de ordenador y otros elementos de uso cotidiano<sup>235</sup>.

El fenómeno de la radiación viene determinado por las características físicas de las ondas que lo constituyen, a saber: longitud (expresada en metros) y frecuencia, expresada en hertzios (Hz). Toda radiación está constituida, bien por ondas electromagnéticas, bien por un flujo de partículas (denominadas “a” o “b”). El rango de frecuencias o de longitudes de onda de los campos electromagnéticos se describe como “espectro electromagnético”, y se extiende desde frecuencias extremadamente bajas como las de la corriente eléctrica de los hogares (60Hz) hasta las radiaciones de muy alta frecuencia (VHF) y longitudes de onda muy cortas, de los rayos X y Gamma (>1017Hz). Sólo la radiación cuya frecuencia excede de los 1017 hertzios es

## INTRODUCCIÓN

capaz de ionizar átomos y moléculas (siendo por ello denominada “radiación ionizante”). Sus deletéreos efectos adversos sobre los distintos sistemas biológicos son bien conocidos y vienen condicionados por su alta carga energética, capaz de romper enlaces moleculares de ADN. En la tabla siguiente se resumen las características físicas de las principales ondas electromagnéticas:

TIPO DE ONDA ELECTROMAGNÉTICA	FRECUENCIA DE ONDA (EN HERZIOS)
Corriente eléctrica doméstica	60
Ondas de radio	$10^6$ - $10^{10}$
Microondas	$10^{10}$ - $10^{12}$
Luz visible	$10^{14}$
Luz ultravioleta	$10^{15}$
VHF-RX-Gamma	$>10^{17}$

Tomado de: *Orera Clemente M. Prevención de las enfermedades genéticas. En Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad y Consumo ,ed. Guía para la Prevención de Defectos Congénitos. Subdirección General de Cartera de Servicios y Nuevas Tecnologías. Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones;2006. p. 39-43*

De acuerdo a sus efectos biológicos, las radiaciones pueden clasificarse en:

**- Radiaciones Ionizantes:** Son aquellas de alta frecuencia ( $>10^{17}$ Hz):

- 1.- Rayos X (roentgen).
- 2.- Rayos gamma.
- 3.- Partículas alfa y beta.

La exposición de la mujer embarazada a estas radiaciones ionizantes puede suponer riesgos para el embrión y feto, no sólo por la posibilidad de inducción de defectos congénitos, sino por su potencial mutagénico y carcinogénico a largo plazo. El riesgo asociado depende fundamentalmente de la dosis y el momento en que tiene lugar la exposición. El período más susceptible para malformaciones congénitas es el comprendido entre las 10 primeras semanas de embarazo contando desde el primer día de la fecha de la última regla

Es importante destacar que la mayoría de los estudios radiológicos clínicos y los procedimientos de medicina nuclear, suponen exposiciones embrio-fetales a una dosis generalmente inferior a 100 Mili Sievert (mSv).

En cuanto a la dosis, existe un amplio consenso, en que es necesario que la dosis absorbida por el útero sea muy alta (igual o superior a 10 rads = 100 Mili Sievert, mSv) para que se incremente el riesgo de malformaciones. Exposiciones a dosis menores (sobre todo por debajo de 5 rads) no aumentan el riesgo de defectos congénitos<sup>236</sup>.

Así pues, existe una sobrevaloración del riesgo real que comportan las radiaciones ionizantes, en especial las diagnósticas, sobre el embrión y feto.

**- Radiaciones No ionizantes:** Son las de ondas de baja y extremadamente baja frecuencia:

- 1.- Ondas herzianas (microondas, ultrasonidos, telefonía móvil, radio y líneas eléctricas).
- 2.- Radiación óptica (luz ultravioleta, espectro visible y luz infrarroja).

Como antes se refirió, en la actualidad no existen evidencias concluyentes de que la exposición a campos electromagnéticos de baja frecuencia, tenga efectos adversos sobre la gestación<sup>237</sup>.

## **1.4.12 OTROS FACTORES**

Hasta el momento no se ha confirmado la influencia que pueden ejercer sobre el aborto espontáneo la duración de los periodos intergenésicos, la paridad, las interrupciones voluntarias del embarazo previas, la talla, el peso o la obesidad, el uso de anticonceptivos orales durante el año previo a la gestación, la duración del uso de los mismos, el uso previo de DIU o espermicidas, los trastornos menstruales, los antecedentes de enfermedad de transmisión sexual y las técnicas de reproducción asistida después de la implantación. Asimismo, resulta dudosa la influencia del estrés y de las diferencias étnicas<sup>1,3,8,162,205</sup>.

En el momento actual existe, sin embargo, suficiente evidencia para confirmar un incremento en el riesgo de defectos congénitos entre la descendencia de aquellas parejas sometidas a técnicas de reproducción asistida<sup>37</sup>.

## **1.5 HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS EN EL PRODUCTO DEL EMBARAZO ABORTADO**

El estudio anatomopatológico y genético de los productos del embarazo abortado es muy complejo, ya que el tiempo transcurrido desde que el aborto tiene lugar y las alteraciones consecuentes a una maniobra evacuadora (generalmente un legrado) impiden habitualmente un análisis adecuado del material.

En la tercera parte de los abortos espontáneos producidos antes de la octava semana no es posible encontrar el embrión ni el saco vitelino. Si se encuentra el embrión, el 50% de las ocasiones será anormal, dismórfico o estará demasiado macerado para ser estudiado<sup>238</sup>.

Según diversas estadísticas, se asume que hay de un 40 a un 60% de anomalías cromosómicas incompatibles con la vida en los productos de la concepción de los abortos espontáneos. Éstas son más frecuentes entre las semanas octava a undécima (50%), disminuyendo en su frecuencia conforme avanza la edad gestacional (30% entre la decimosexta y la decimonovena semanas)<sup>239,240</sup>.

En relación con los embarazos del primer trimestre, el 90% de los que cursan con anomalía cromosómica son interrumpidos antes de que éste finalice. Paralelamente, el 90% de los embarazos con cariotipo normal superan este periodo<sup>241</sup>, de modo que podríamos concebir el propio aborto como un mecanismo de control de calidad basado en un “rechazo” natural de embriones o fetos malformados<sup>16</sup>.

Las anomalías cromosómicas más frecuentes en porcentajes aproximados son<sup>242</sup>:

Trisomías	52%
Triploidías	20%
XO	15%
Tetraploidías	6%
Translocaciones	4%
Dobles trisomías	2%

Disponer de un cariotipado de los restos abortivos permite conocer si la mujer que aborta repetidamente está perdiendo embarazos normales o si por el contrario las pérdidas son debidas a anomalías cromosómicas. De esta información se derivará la elección consciente y argumentada de prescribir o no tratamientos en función de la etiología. Ello permitiría someter a terapia únicamente a aquellas pacientes que podrían beneficiarse de ello (por ejemplo pacientes con síndrome antifosfolipídico),

evitando terapias costosas y no exentas de efectos secundarios (heparinización, antiagregación,...) a mujeres que en ningún caso se beneficiarán de ellas, como ocurre en las mujeres abortadoras de repetición por anomalía cromosómica embrionaria<sup>16</sup>.

## **1.6 COMPLICACIONES MATERNAS SECUNDARIAS A UN ABORTO**

Al margen de las consideraciones psicológicas, sociales y de pareja en otro capítulo analizadas, destacaremos aquí por su especial relevancia clínica las siguientes complicaciones:

**1.- Aborto séptico.** Generalmente se produce en casos de ruptura prolongada de membranas, persistencia de DIU intraútero y manipulaciones mecánicas o químicas en un intento de interrumpir la gestación<sup>5</sup>.

Generalmente se produce por una infección polimicrobiana constituida por gérmenes de la propia flora vaginal y diversos patógenos anaerobios, dentro de los cuales destaca por su potencial agresividad *Clostridium perfringens*, capaz de provocar una hemólisis intravascular grave asociada a trombopenia.

El cuadro clínico viene constituido por fiebre, escalofríos, mal estado general, dolor hipogástrico difuso, sangrado genital, leucorrea purulenta con útero reblandecido y aumentado de tamaño y leucocitosis con desviación a la izquierda y, frecuentemente, anemia.

**2.- Hemorragia.** Por el propio proceso de expulsión de restos, por la persistencia de los mismos dentro de la cavidad (aborto incompleto) o por lesiones uterinas producidas en un intento de interrumpir la gestación o evacuar el útero (intención terapéutica).

**3.- Coagulopatía intravascular diseminada.** Se produce por consumo de factores de coagulación. Existen cuatro circunstancias en las cuales el riesgo de sufrir esta complicación se ve aumentado: abortos diferidos, particularmente del segundo trimestre y cuando la muerte fetal se produjo al menos cuatro semanas atrás, aborto séptico, shock séptico e instilación intrauterina de soluciones hipertónicas o prostaglandinas<sup>4,5</sup>.

## **1.7 ESTUDIO GENERAL EN LAS PACIENTES CON INFERTILIDAD**

Está justificado en base a la estrecha relación causal existente entre aborto recurrente y:

- Aneuploidía embrionaria.
- Anomalías cromosómicas de al menos uno de los padres: translocaciones e inversiones principalmente.
- Insuficiencia lútea.
- Hipersecreción de LH.
- Ovario poliquístico.
- Diabetes Mellitus insulín-dependiente materna mal controlada.
- Infección luética. Existe gran controversia con chlamydias y micoplasma.
- Procesos de autoinmunidad: en forma de síndrome antifosfolípídico primario. Probablemente también en anomalías del reconocimiento aloinmune.
- Anomalías congénitas uterinas, en especial el útero bicorne. También adquieren una relevancia especial el útero hipoplásico, la insuficiencia cervical y el síndrome por dietilestilbestrol (DES).

En la mayoría de pacientes hay varios factores asociados, destacando por su frecuencia las insuficiencias lúteas y las malformaciones uterinas, con o sin insuficiencia cervical asociada. Por ello el estudio de infertilidad debe ser completo y sistemático.

Resulta obligado realizar una investigación etiológica que abarque todos los posibles factores involucrados. De ella podrá derivarse una explicación del suceso, orientándolo hacia un tratamiento correcto, o que al menos mejore el pronóstico. Es recomendable que dicho estudio sea completado antes de que la paciente intente buscar un nuevo embarazo, del mismo modo que deberá ser pospuesta cualquier terapia mientras la investigación no haya llegado a su fin.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia recomienda que el estudio de la paciente con aborto recurrente incluya<sup>242</sup>:

**1.-** Historia clínica y exploración completa y detallada que preste la debida atención a las circunstancias concretas, al modo de presentación de los abortos previos y a los indicios que sugieran patología médica o quirúrgica relacionada.

**2.-** Histerosalpingografía. Permitirá diagnosticar una posible malformación genital y/o una incompetencia cervical.

3.- Cariotipo de ambos miembros de la pareja.

4.- Biopsia endometrial en la fase final de la fase lútea (días 22-25 del ciclo). Permitirá comprobar la adecuación o inadecuación de la preparación endometrial (insuficiencia lútea). Si su resultado fuera anormal se repetirá en un ciclo ulterior.

5.- Determinación de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico.

6.- Serología luética.

7.- Cariotipo de ambos miembros de la pareja. Si existiera sospecha de alteración genética no aclarada con el cariotipo usual con técnicas de bandas, se pueden realizar estudios genéticos con técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH).

Partiendo de este estudio básico, el resto de exploraciones complementarias a realizar dependerá de las circunstancias particulares de cada caso. Así, por ejemplo, la realización de una histeroscopia podrá ser de gran interés en el estudio y tratamiento de la patología endometrial.

En aquellos casos en los cuales exista sospecha de incompetencia cervical la prueba de Hegar podrá corroborar la impresión diagnóstica, del mismo modo que un espermograma con oligospermia o un estudio de meiosis espermática podrán conducir al diagnóstico de una anomalía cromosómica masculina.

La determinación de FSH y LH en los primeros días del ciclo (3º-5º) se correlaciona con el número de folículos restantes y con la propia calidad ovocitaria. Además, como antes hemos visto, el incremento de LH en esos días o en la fase folicular media del ciclo concepcional se relaciona con una mayor tasa de aborto. También una elevación de la prolactina puede participar en la insuficiencia lútea.

En aquellas parejas con dificultades para conseguir una nueva gestación puede estar indicada la realización de un espermograma y la determinación de anticuerpos antipaternales dependientes del complemento (APCA).

Por último, cuando la evolución del caso o los antecedentes familiares o personales lo sugieran, pueden estar indicados estudios selectivos de despistaje de diversas alteraciones genéticas y cultivos vaginales, cervicales o endometriales.

Otros autores<sup>16</sup> señalan que el screening de las causas de aborto de repetición debe incluir los test o estudios para síndrome antifosfolipídico, anomalías endocrinas, anomalías cromosómicas parentales, anomalías estructurales uterinas, disfunción tiroidea, diabetes mellitus y trombofilias. Incluso algunos grupos

proponen la realización sistemática de ecografía transvaginal y la determinación de prolactina en segunda fase del ciclo (día 22º-24º), contemplando la posibilidad de realizar laparoscopia e histeroscopia cuando exista sospecha clínica de anomalía uterina<sup>3</sup>.

Una de las pruebas con mayor interés en el estudio etiológico y a la vez motivo de mayor controversia es el estudio genético mediante cariotipado de los restos abortivos. Algunos autores lo consideran imprescindible para el adecuado abordaje diagnóstico-terapéutico del caso, mientras que otros ven en él una técnica costosa y de relativo valor intrínseco, dada la habitual contaminación de la muestra con material materno, la frecuente ausencia de material apto para estudio en la muestra recogida y el posible efecto de confusión que un eventual resultado anómalo pudiera implicar (en tanto que podría atribuirse al propio trastorno genético la causa última del fracaso reproductivo, cuando puede que no fuera más que el efecto resultante de la acción de otro factor)<sup>3</sup>.

En relación con el estudio cromosómico de los miembros de la pareja cuando ésta presenta abortos de repetición, parecen existir tres factores que influyen en la aparición de resultados anormales: la baja edad materna, la historia de tres o más abortos y los antecedentes de dos o más abortos en los padres o un hermano de uno de los miembros de la pareja. Tras un único aborto, la incidencia de trastorno cromosómico en la pareja es del 2,2%, motivo por el cual no se aconseja estudio<sup>243</sup>.

En todo caso, cualquier plan de estudio debe responder a los siguientes principios generales<sup>242</sup>:

**1)** El estudio debe ser completo ante la evidencia de posible etiología multifactorial, no debiéndose instaurar medidas terapéuticas hasta concluir el estudio.

**2)** Deben aconsejarse medidas contraceptivas de tipo químico o mecánico mientras dure el estudio, para evitar nuevas gestaciones antes de llegar a un diagnóstico.

**3)** La anamnesis debe ser exhaustiva, incluyendo interrogatorio dirigido. Se ha de recoger antecedentes familiares y personales, médicos y quirúrgicos, obstétricos y ginecológicos, insistiendo en el tipo y trimestre en el cual se produjeron los abortos. También resultará de interés interrogar acerca de la exposición a fármacos, tóxicos ambientales o traumas, infecciones ginecológicas u obstétricas, antecedentes de patología autoinmune o relacionada con el síndrome antifosfolípídico, relación genética de los progenitores y estudios o tratamientos previos realizados.

**4)** La exploración clínica, general y genital, incluirá el tacto bimanual, la citología vaginal y una ecografía, preferentemente transvaginal.

## **1.8 TRATAMIENTO Y PROTOCOLOS DE CONDUCTA EN LAS PACIENTES CON ABORTO DE REPETICIÓN**

Casi la mitad de las pacientes que padecen aborto de repetición tienen un estudio etiológico negativo, de modo que no es posible instaurar un tratamiento causal. En el resto de casos, la identificación de un factor causante abrirá las puertas a una terapia enfocada sobre el origen mismo del trastorno y cuyos resultados dependerán del grado de conocimiento existente sobre la fisiología del factor involucrado.

No existe tratamiento para las anomalías genéticas. En estos casos debe realizarse un correcto asesoramiento genético informando a la pareja acerca del riesgo para la descendencia, así como de otras posibilidades, como la adopción o las técnicas de reproducción asistida con donación de gametos o embriones y la posibilidad de realizar un diagnóstico genético preimplantativo.

Para aquellas pacientes en las cuales subyace un factor endocrino las opciones terapéuticas incluyen:

- En casos de *defectos luteínicos*: tratamiento sustitutivo mediante la administración de progesterona natural micronizada o gestágenos no luteolíticos (por ejemplo dehidrogesterona) desde el 2º- 3º día postovulación hasta dos semanas después de la época en la cual ocurrió el aborto previo de mayor edad gestacional. Dicho tratamiento actúa directamente a nivel endometrial, favoreciendo el desarrollo de un ambiente favorable a la implantación.

Una pauta alternativa a lo anterior, denominada tratamiento estimulante, consiste en la administración de citrato de clomifeno (solo o con gonadotropina coriónica humana), FSH o hCG a diversas dosis y en distintos regímenes con la finalidad de inducir un adecuado desarrollo folicular, ovulación y luteinización. Esta segunda opción terapéutica no actúa sobre el endometrio, sino que estimula el propio ovario haciendo que éste desencadene ovulaciones de mejor calidad, a las cuales seguirán fases lúteas de mayor “competencia” hormonal.

No existen datos que confirmen la superioridad de una opción respecto a la otra, pero parece aconsejable emplear el tratamiento sustitutivo en pacientes con defecto lúteo de sustrato endometrial (mujeres con ciclos regulares y curva de temperatura bifásica), reservando el tratamiento estimulante para aquellos casos en los que el origen se sospecha ovárico (ciclos irregulares con bajos niveles plasmáticos de progesterona, ecografía con deficiente desarrollo folicular y curva de temperatura basal monofásica).

Bajo estas premisas y siempre que no existan otros factores asociados, cabe esperar que tres de cada cuatro mujeres tratadas alcancen una gestación viable si se produce concepción.

- En ***pacientes con defecto de progesterona en la fase de rescate del cuerpo lúteo*** el tratamiento etiológico consistiría en la administración de hCG, pero la administración de progesterona en dosis sustitutivas podría proporcionar el mismo resultado. Por el momento no se dispone de datos suficientes para inclinarse por una opción u otra.

- En ***mujeres diabéticas o con otra enfermedad endocrina*** el tratamiento adecuado es aquel que se orienta hacia la corrección de la propia patología.

- En ***pacientes con niveles elevados de LH***, el tratamiento de elección consiste en la frenación hormonal endógena mediante análogos de la Gn RH y posterior administración de gonadotropinas o citrato de clomifeno, conforme a las pautas establecidas para pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). Aun así este tratamiento no ha demostrado mejoría en términos reproductivos en pacientes con aborto de repetición.

- Los ***factores infecciosos*** deberán ser tratados siempre mediante su tratamiento específico, del mismo modo que deberá ser tratada y corregida cualquier enfermedad sistémica que pudiese influir. Y desde el punto de vista psicológico, resulta fundamental un adecuado apoyo en todas las parejas con aborto de repetición.

- En relación con las ***anomalías uterinas***, existe una alta incidencia de aborto entre las pacientes portadoras de alguna (más del 50%), si bien sólo un 17% tienen pérdidas repetidas. Los peores resultados en términos reproductivos se concentran en los casos de útero bicorne y arcuato, siendo el pronóstico más favorable para los casos de útero septo. Para los úteros unicorne y didelfo la tasa de abortos es muy baja, existiendo en cambio un alto índice de prematuridad y parto de nalgas, circunstancia compartida por todas las anomalías uterinas descritas.

La actitud a seguir en su manejo clínico dependerá del tipo de anomalía, si bien algunos autores recomiendan una actitud conservadora de inicio, descartando y tratando otros posibles factores etiológicos asociados, y realizando tan solo un cerclaje sobre la semana 12 de embarazo si hay insuficiencia cervical asociada, o incluso de forma profiláctica. Aun así la conducta más aceptada consiste en:

**1.- Útero hipoplásico y Síndrome dietilestilbestrol.** Se relaciona con el aborto precoz y excepcionalmente se presentan de modo aislado, sin otros factores asociados que puedan justificar el aborto habitual. La conducta puede consistir en mantener una actitud conservadora practicando un cerclaje cervical (profiláctico o cuando exista historia previa de aborto tardío o parto inmaduro), o la realización de una metroplastia histeroscópica, cuya eficacia aún no ha sido demostrada.

2.- Útero bicorne. Es una de las anomalías genitales con mayor frecuencia asociadas a aborto y aborto habitual. Frecuentemente confundido con los casos de útero septo, en su abordaje terapéutico se contemplan dos posibilidades: cerclaje cervical como tratamiento primario, con cirugía correctora si el aborto se repite, o metroplastia de Strassman de primera intención.

3.- Útero didelfo y unicorno. Poco relacionados con el aborto habitual, no requieren un tratamiento específico, salvo cerclaje en algunos casos de riesgo especial.

4.- Útero septo. Considerado por muchos la anomalía con peor pronóstico reproductivo, no existe unanimidad en cuanto a su tratamiento. Algunas escuelas proponen la resección histeroscópica del septo en cuanto es diagnosticado. Otros recomiendan cerclaje profiláctico y una tercera corriente propugna la realización de éste cerclaje sólo si hay insuficiencia cervical.

La actitud conservadora obtiene resultados similares a la metroplastia de primera intención, en términos de recién nacidos vivos, con tasas próximas al 80%. Tal hecho hace que la cirugía no suela ser contemplada como primera opción terapéutica. Solamente existe consenso en cuanto a la realización de metroplastia cuando se han producido pérdidas gestacionales repetidas; en cualquier caso, siempre que se realice una metroplastia deberá practicarse un cerclaje profiláctico en torno a las 12 semanas de gestación.

A modo de resumen, podemos concluir que las malformaciones uterinas se observan en más del 15% de pacientes con aborto recurrente. Estas tasas son aún mayores cuando se incluyen entre las pérdidas reproductoras los abortos tardíos y partos inmaduros, del mismo modo que la existencia de abortos precoces deberá hacer sospechar otra posible etiología, asociada o no a la propia anomalía uterina.

- Finalmente, y en lo que respecta al **factor inmunológico**, asumiendo que la hipercoagulabilidad puede dar lugar a la pérdida recurrente del embarazo, se ha propuesto que los agentes anticoagulantes podrían aumentar la tasa de nacidos vivos en embarazos posteriores, en mujeres con una trombofilia hereditaria o con una pérdida no explicada del embarazo. Sin embargo, no existen por el momento evidencias científicas que demuestren la eficacia de los múltiples tratamientos que hasta ahora se han venido aplicando a las pacientes infértiles con anticuerpos antifosfolipídicos.

Sí existe evidencia clínica que indica que el síndrome antifosfolípídico primario constituye una causa tratable de aborto de repetición, siendo la terapéutica más recomendable la administración de ácido acetilsalicílico a dosis de 75-125 mg/día, desde un mes antes de intentar la fecundación hasta el final del embarazo. Se estima su eficacia en un 80% de pacientes que consiguen nacimientos de hijos vivos, sin complicaciones materno-fetales achacables a la terapia. No ocurre así con el resto de tratamientos (prednisona y heparinas), responsables de morbilidad materna no despreciable. A pesar de ello pueden estar indicadas en circunstancias clínicas concretas, como la presencia de trombocitopenia o de títulos crecientes de anticuerpos antifosfolípidos durante la gestación (en cuyo caso resulta adecuado administrar 15-30 mg diarios de prednisona), o cuando existen antecedentes de fenómenos trombóticos, además de los abortos, y fracaso terapéutico de la asociación de aspirina y prednisona (en estos casos la heparina resulta aconsejable).

Recientemente Franklin y Kutteh<sup>244</sup> han comunicado resultados que apuntan hacia la superioridad del tratamiento combinado con heparina y ácido acetilsalicílico a dosis bajas (respecto de las terapias con uno sólo de los anteriores). Sobre este particular, una revisión Cochrane de 2005 en mujeres con anticuerpos antifosfolípido o anticoagulante lúpico<sup>245</sup> confirma que la combinación de heparina no fraccionada y aspirina puede reducir la pérdida de embarazos en un 54%. Estos mismos autores apuntan la necesidad de llevar a cabo nuevos ensayos controlados aleatorios amplios y con un ocultamiento adecuado de la asignación, que exploren las diferencias potenciales entre la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular.

Otra revisión Cochrane del mismo año<sup>128</sup> ha encontrado que las pruebas sobre eficacia y seguridad de la tromboprolifaxis con aspirina y heparina, en mujeres con antecedentes de al menos dos abortos espontáneos o una muerte fetal intrauterina tardía, sin otras causas evidentes que no sean las trombofilias hereditarias, son demasiado limitadas para recomendar el uso de anticoagulantes en este contexto. Es urgente la necesidad de grandes ensayos aleatorios controlados con placebo para tratar de aclarar la utilidad clínica de este tratamiento empírico.

Y en cuanto a las causas aloinmunes, se han propuesto diversas inmunoterapias tanto activas como pasivas. Dentro de las activas, se han ensayado inyecciones intradérmicas, subcutáneas y endovenosas de linfocitos masculinos y extractos de membrana trofoblástica, así como la aplicación de óvulos vaginales de plasma seminal.

Para la inmunización pasiva, se han empleado inmunoglobulinas por vía endovenosa para “modular” la respuesta inmune materna. En cualquier caso, ninguna de ellas ha demostrado por el momento un efecto claramente beneficioso, si bien algunos estudios prospectivos, randomizados y controlados muestran una tendencia (no significativa) favorable a un posible efecto terapéutico de la inmunoterapia activa<sup>246</sup>. Por otro lado, hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios del tratamiento en cuanto a transmisión de infecciones y sensibilización frente a antígenos eritrocitarios, plaquetarios o del sistema HLA. Todo lo anterior hace que

estos tratamientos deban ser considerados por el momento experimentales, pero no aplicables a la clínica diaria.

### **1.8.1 SÍNTESIS DE LA CONDUCTA TERAPÉUTICA EN EL ABORTO DE REPETICIÓN**

Tanto en los casos con causa definida y tratable, como en los casos de causa desconocida y en los que se puedan plantear tratamientos empíricos, deben tenerse en cuenta algunas consideraciones terapéuticas recogidas en el Documento de Consenso de la SEGO de 1996 y que mantienen su vigencia actual:

1.- No comenzar el tratamiento hasta no haber finalizado el estudio diagnóstico.

2.- No instaurar medidas terapéuticas empíricas, o de eficacia no bien establecida, que pudiesen acarrear algún riesgo para la madre o el feto.

3.- Conseguido un nuevo embarazo, las normas posconcepción incluyen evitar a la paciente el estrés y esfuerzos físicos, y suprimir el coito durante un tiempo prudencial, ya que las prostaglandinas seminales pueden provocar contracciones uterinas. Estas normas se mantendrán hasta sobrepasar en al menos dos semanas la época de embarazo en que se produjo previamente el aborto más tardío.

4.- Hacer controles frecuentes (incluyendo ecografías) y reforzar el apoyo psicológico.

5.- La eficacia de la administración de progesterona a estas pacientes no ha sido demostrada<sup>23</sup>, pero se acepta su uso en pacientes que quedan gestantes de nuevo tras un estudio normal por aborto de repetición y previa comprobación ecográfica tanto de la vitalidad fetal como de la edad gestacional. La progesterona natural y el caproato de 17-hidroxiprogestero han sido ampliamente empleados para tal fin. Su inocuidad sobre el producto de la concepción ha sido claramente demostrada, pero se desconoce su mecanismo de acción, que puede estar mediado por su acción relajante sobre el miometrio, su cierto efecto inmunomodulador o simplemente por efecto placebo. Aun así algunos autores desaconsejan ésta terapia<sup>247</sup>.

6.- Otros tratamientos empíricos en la infertilidad de origen desconocido incluyen la doxiciclina, los folatos y la vitamina B12.

7.- En los casos en que exista insuficiencia cervical, se practicará un cerclaje entre las semanas 12 y 16 de embarazo, previa comprobación ecográfica de la vitalidad fetal y la edad gestacional.

8.- La realización de biopsia corial o amniocentesis precoz se hará de acuerdo con el consejo genético.

La actuación de acuerdo con estos principios generales y los específicos de cada causa potencialmente tratable permitirá que las expectativas de conseguir un hijo vivo en la mujer con aborto de repetición superen el 75%<sup>3</sup>.

### **1.8.2 ADMINISTRACIÓN DE SUPLEMENTOS DE ESTRÓ- PROGESTÁGENOS PARA LA PREVENCIÓN DEL ABORTO ESPONTÁNEO Y OTROS RESULTADOS GESTACIONALES ADVERSOS**

En el momento actual no existe evidencia científica que justifique el empleo de esteroides sexuales con fines profilácticos en el aborto espontáneo (particularmente estrógenos como el dietilestilbestrol)<sup>248</sup>.

Aunque se sabe que la progesterona induce los cambios secretorios endometriales necesarios para la implantación exitosa de un óvulo fertilizado, y se ha sugerido que un factor causal en muchos casos de aborto espontáneo puede ser una secreción insuficiente de progestágenos, no existen pruebas que apoyen el uso rutinario de estas sustancias para prevenir el aborto espontáneo en embarazos en el primer trimestre o en la primera mitad del segundo.

Aun así pueden estar justificados ensayos adicionales en mujeres con antecedentes de abortos espontáneos recurrentes, dada la tendencia hacia la consecución de superiores tasas de nacidos vivos en estas pacientes y la ausencia de significación estadística en las tasas de efectos adversos materno-fetales entre los grupos de tratamiento y control<sup>23</sup>.

### **1.8.3 SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS EN LA PREVENCIÓN DEL ABORTO ESPONTÁNEO**

Las vitaminas son nutrientes esenciales necesarios para diversas funciones en el cuerpo. Pueden ser hidrosolubles, como la vitamina C y las vitaminas del grupo B

(incluido el folato) o liposolubles, como las vitaminas A, D, E y K. Todas ellas se obtienen a partir de la dieta y de los suplementos dietéticos (como preparados de vitamina individual o complejos multivitamínicos).

El aborto espontáneo es una complicación frecuente del embarazo que puede estar provocada por una amplia variedad de factores. La deficiente ingesta dietética de vitaminas se ha asociado con un aumento del riesgo de aborto espontáneo. Por ello, se ha sugerido la posibilidad de que la administración de suplementos vitamínicos a las mujeres antes del embarazo o en el primer trimestre del mismo pudiera ayudar a prevenirlo.

El empleo de suplementos con folato, vitamina B6 y vitamina B12 se recomienda para las mujeres con hiperhomocisteinemia, porque su administración puede influir en el riesgo de aborto espontáneo en estas mujeres, aparte de tratar su trastorno metabólico.

El aborto espontáneo y el recurrente se han vinculado al estrés oxidativo, donde existe una sobreproducción de moléculas de oxígeno reactivas que producen una reducción de los niveles de antioxidantes<sup>249,250</sup>. Por consiguiente, la ingesta de vitaminas antioxidantes como la C y la E puede ser un factor importante asociado con la prevención del riesgo de aborto espontáneo.

Un estudio observacional demostró una evidente relación entre el riesgo de aborto espontáneo temprano y los factores dietéticos, encontrando un alto riesgo asociado con la ingesta deficiente de vegetales verdes, frutas y productos lácteos y con una ingesta elevada de grasas<sup>251</sup>. Existe una creciente evidencia a partir de las últimas investigaciones realizadas con respecto a la relación entre la nutrición y el desarrollo placentario, el crecimiento fetal, los resultados del embarazo y las enfermedades en los adultos<sup>252,253,254</sup>.

Así pues, la nutrición materna adecuada, en particular la ingesta de vitaminas, puede ser un factor importante en la prevención del aborto espontáneo. Actualmente, existe poca información acerca del tipo de vitamina o la combinación más apropiada.

Un aspecto de especial relevancia respecto de la utilización de los suplementos vitamínicos es su seguridad, particularmente en su utilización durante el primer trimestre del embarazo, cuando existe posibilidad de teratogenicidad. Se sabe que los altos niveles maternos de vitamina A preformada (ácido retinoico) inducen el aborto espontáneo y malformaciones que afectan el desarrollo cardíaco y del sistema nervioso central<sup>255</sup>. No se han informado posibles efectos teratogénicos de otras vitaminas. En cambio, los suplementos de folato y multivitamínicos se han asociado con una disminución en el riesgo de defectos del tubo neural.

Los posibles efectos secundarios de las vitaminas pueden aparecer debido a hipervitaminosis (ingesta excesiva de una o más vitaminas). Aunque las vitaminas hidrosolubles (como la C y las del grupo B) se eliminan fácilmente, las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) pueden acumularse en el cuerpo y en el feto en desarrollo. La hipervitaminosis A se ha asociado con irritabilidad, fatiga, cambios en la piel, alopecia, cefalea y malestar abdominal. De igual manera, la hipervitaminosis D (intoxicación con vitamina D) se ha asociado con náuseas, vómitos, debilidad, trastornos en la digestión y niveles elevados de calcio sanguíneo y tisular<sup>256</sup>. En el caso de la vitamina E, los ensayos clínicos controlados no aleatorios de suplementos de la misma en una variedad de dosis no lograron demostrar efectos secundarios consistentes<sup>257</sup>. Sin embargo, la evaluación de la utilización de éstas y otras vitaminas en el embarazo ha sido limitada. Por tanto, es necesario demostrar claramente la seguridad de la utilización de estas vitaminas antes de recomendarlas para la atención prenatal habitual.

En una reciente revisión Cochrane<sup>258</sup> de 2005 la conclusión de los autores fue que la ingesta de suplementos vitamínicos, solos o en combinación con otras vitaminas, antes del embarazo o en el primer trimestre del mismo, no previene que las mujeres presenten abortos espontáneos o nacimiento de mortinatos. Sin embargo, las mujeres que toman suplementos vitamínicos pueden presentar menores probabilidades de desarrollar preeclampsia y mayores probabilidades de embarazo múltiple. Además, existe una sólida evidencia científica para recomendar el uso de folato alrededor del momento de la concepción para prevenir los defectos del tubo neural<sup>259</sup>.

#### **1.8.4 ASISTENCIA PRECONCEPCIONAL**

La asistencia preconcepcional tiene como objetivo promover la salud de la mujer y su futura descendencia, por cuanto ésta condiciona su estado de bienestar<sup>260</sup>. Como la salud de la mujer durante el embarazo depende de su salud antes de la gestación, la asistencia durante el período preconcepcional se considera parte de la asistencia prenatal<sup>261</sup>.

La asistencia preconcepcional se basa en la promoción de la salud, la evaluación del riesgo reproductivo y la puesta en marcha de las acciones en función de los riesgos y enfermedades descubiertos. Junto a su preocupación por los problemas médicos y psicosociales, incorpora un mayor interés en los esfuerzos preventivos.

La identificación de una mujer con cualquier enfermedad crónica o con hábitos perjudiciales para su salud cuando planifica un embarazo permite, además

del tratamiento de la enfermedad, utilizar acciones educativas para modificar sus comportamientos y ofrecer a la mujer información adecuada y suficiente para que tome decisiones en relación con su futuro embarazo. En raras ocasiones esta información hará que la recomendación esencial sea evitar el embarazo.

Además, la asistencia preconcepcional es una ocasión ideal para educar a la mujer sobre las ventajas de la planificación de sus embarazos, y sobre la importancia de la asistencia prenatal precoz, de su contenido y de su frecuencia. En este momento la mujer y su familia son particularmente receptivas a las acciones educativas sobre su estilo de vida, y están especialmente motivadas para modificar sus hábitos.

Como muchos embarazos no son planificados, los profesionales sanitarios que proporcionan asistencia médica a la mujer durante los años reproductivos deben considerar la posibilidad de una gestación y aconsejar a la mujer sobre aquellos comportamientos o hábitos que pueden poner en riesgo a la madre y al feto.

En cualquier caso, tanto las mujeres como los médicos deben ser conscientes de las limitaciones del conocimiento. Aunque la mayoría de los embarazos finalizan con el nacimiento de un niño sano, incluso en condiciones ideales existen abortos espontáneos, defectos congénitos y complicaciones feto-neonatales y maternas, que no pueden ser evitadas. Debemos ser conscientes de que la consulta preconcepcional no garantiza un buen resultado del embarazo, y nunca debe ser ofrecida en este sentido.

Dentro de la asistencia preconcepcional, una de las medidas profilácticas con mayor interés clínico maternofetal es la suplementación con preparados farmacológicos (o suplementos nutricionales) que contengan folatos y yodo. La amplia evidencia disponible actualmente en torno a su utilidad hace que este particular merezca un capítulo propio.

### **1.8.5 USO PERICONCEPCIONAL DEL ÁCIDO FÓLICO**

*“Uno de los hallazgos médicos más excitantes de la última parte del siglo XX es que el ácido fólico, una vitamina hidrosoluble, ampliamente disponible, puede prevenir la espina bífida y la anencefalia. Desde que hace 30 años comenzó a utilizarse la vacunación frente a la rubéola no ha existido otra oportunidad comparable de realizar una prevención primaria de uno de los defectos más frecuente y graves del nacido”.*

*(Editorial JAMA 1993; 269:1292-3).*

Los cuidados preventivos en términos de salud cobran una importancia capital en los planes sanitarios de los países desarrollados. La prevención primaria es el objetivo ideal de cualquier campaña sanitaria, máxime si evitar la aparición de determinadas patologías implica la puesta en marcha de sencillas campañas de complementación dietética, con costes asumibles y en una población diana motivada para cumplir las recomendaciones establecidas. Estas circunstancias se dan de forma clara en las mujeres que quieren concebir, siendo un claro ejemplo de lo anteriormente expuesto la prevención de los defectos del tubo neural, un grupo de trastornos cuya etiología radica en distorsiones relacionadas con el proceso de cierre del tubo neural, el cual se extiende en sentido craneo-caudal hasta la región sacra, proceso que se completa hacia el día 25 post-concepción<sup>262,263</sup>.

Bajo el concepto de defectos del tubo neural se incluyen tres entidades: anencefalia, encefalocele y espina bífida.

La anencefalia y el encefalocele asientan en el cerebro y son incompatibles con la vida. La espina bífida, una de las malformaciones mayores más comunes en la especie humana, se localiza en la columna vertebral y al contrario que las dos anteriores, es compatible con la misma, lo que la convierte en una fuente importante de padecimiento y costes socio-sanitarios<sup>264</sup>.

Existe una íntima relación entre los niveles maternos de folatos y la presentación<sup>265</sup> (y recurrencia)<sup>266</sup> de los defectos del tubo neural, pero el mecanismo último que justifica esta asociación no está aún bien establecido.

Los folatos participan en dos vías metabólicas que si se interrumpen pueden alterar el desarrollo del embrión. Una de ellas está implicada con la síntesis de ácidos nucleicos y la otra con diversas reacciones de metilación, cuya disrupción puede suponer un incremento de las concentraciones de homocisteína, elemento que ha resultado teratogénico para el tubo neural en algunos modelos animales<sup>267</sup>.

Otros nutrientes, en particular la vitamina B12, también han sido asociados con defectos del tubo neural<sup>268</sup>.

En el momento actual existen evidencias científicamente probadas de que la utilización de los folatos durante el periodo preconcepcional y en los primeros meses del embarazo, no sólo puede disminuir el riesgo de aparición de recién nacidos con defectos del tubo neural<sup>269</sup>: anencefalia o craneo (40%), encefalocele (5%) y espina bífida (45%), tanto en su recurrencia como ocurrencia, sino que también su efecto se extiende hacia la prevención de otras malformaciones, tales como defectos del tabique ventricular cardiaco, defectos conotruncales cardiacos, defectos de línea media diferentes a los defectos del tubo neural, malformaciones urinarias fetales, hidranencefalia y labio leporino<sup>269</sup>.

El ácido fólico es la forma sintética de los folatos (una de las vitaminas del grupo B). Es altamente biodisponible, estable al calor y no se encuentra presente en

la naturaleza. Para poder funcionar como coenzima en los procesos de crecimiento y multiplicación celular donde está involucrado, debe ser convertido in vivo en las formas naturales (dihidro y tetrahidro)<sup>270</sup>.

Existe evidencia de muy buena calidad sobre el efecto de la ingesta de folatos sobre la mayoría de los defectos del tubo neural, y puede incluso que esta protección se extienda a otras anomalías congénitas<sup>269,271</sup>. Por este motivo es importante realizar un esfuerzo por incrementar la ingesta diaria dietética de folatos, así como la toma periconcepcional de suplementos de ácido fólico, desarrollando simultáneamente programas de información a la población sobre este particular.

El Ministerio de Sanidad y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia recomiendan que toda mujer que esté intentando quedar gestante ingiera una dosis total diaria de ácido fólico de 0,4 mg. Para aquellas mujeres con antecedente de un hijo anterior afecto por defectos del tubo neural se aconseja una dosis de 4mg/día. Esta recomendación también es aplicable a embarazadas con familiares de hasta tercer grado afectos por defectos del tubo neural, epilépticas en tratamiento con ácido valproico o carbamacepina y mujeres que han tomado antagonistas del ácido fólico en los últimos meses.

Con independencia de lo anterior, se considera conveniente recomendar, en general a todas las embarazadas, la ingesta de alimentos que aporten ácido fólico<sup>264</sup>. A pesar de ello, las últimas estimaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia cifran en un 4,5% el porcentaje de embarazadas españolas que siguen estas recomendaciones<sup>272</sup>. Además, existen datos referentes a diversas poblaciones de embarazadas españolas que han encontrado una tendencia mantenida a lo largo de la gestación respecto de la insuficiente ingesta de folatos<sup>273,274</sup>.

La toma de fólico debe comenzar al menos un mes antes de la concepción y la toma deberá ser diaria e ininterrumpida, puesto que el organismo no es capaz de almacenarlo. Por otra parte, el ácido fólico es una vitamina hidrosoluble que no presenta ningún efecto tóxico para la mujer que lo ingiere. Además, la posibilidad de enmascarar una anemia perniciosa resulta altamente improbable con las dosis recomendadas<sup>275</sup>.

Un aspecto a tener en cuenta respecto de esta terapia preventiva para los defectos del tubo neural es que el ácido folínico y el levofolinato no aportan ninguna ventaja frente al ácido fólico. Por lo tanto, y en ausencia de alteraciones del metabolismo de los folatos que así lo aconsejen, no existe ninguna justificación para emplearlos<sup>275</sup>.

Con respecto a la vitamina B12, existen comunicaciones sobre un efecto protector independiente<sup>276</sup>, lo que ha llevado a que algunos autores recomienden también su suplementación en la etapa periconcepcional<sup>277,278</sup>.

Por último, no se recomienda la utilización de complementos multivitamínicos para la prevención de los defectos del tubo neural, ya que las dosis necesarias para lograr el aporte recomendado de folatos van asociadas a la administración de dosis excesivas de otras vitaminas, con potenciales riesgos para la madre y el feto.

### **1.8.6 USO PERICONCEPCIONAL DE YODO**

La palabra yodo proviene del griego *ιωδής*, violado, de color como el de la violeta. Es el nombre que le dio Gay-Lussac al elemento químico descubierto en 1811 por Bernard Courtois cuando, experimentando con la sosa extraída de algas marinas que necesitaba para hacer salitre, fue el primero en observar el yodo en forma de vapores de color violeta elevándose en una retorta, un “precioso color violeta” en palabras de Sir Humprey Davy<sup>279</sup>.

El yodo es un nutriente esencial para la salud y el desarrollo de la especie humana. Es imprescindible para la síntesis de tiroxina, la hormona encargada de modular la actividad metabólica de la mayor parte de las células del organismo y que juega además un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo de todos los órganos, especialmente del cerebro<sup>280</sup>.

Las necesidades maternas de yodo se ven incrementadas durante el embarazo como consecuencia de los cambios metabólicos y fisiológicos de la madre, además de las necesidades inducidas por la actividad del tiroides fetal, que comienza a concentrar yodo<sup>75</sup> desde la semana 10-12, manteniendo el control hipofisario mediante la TSH desde la semana 20 de gestación.

La mujer embarazada presenta una depuración renal de yodo incrementada casi al doble como consecuencia de su mayor índice de filtración glomerular, el cual se inicia en etapas tempranas del embarazo y persiste incluso pocas semanas después de la finalización del mismo. Esta pérdida de yodo tiende a disminuir los niveles circulantes de yodo inorgánico, induciendo un incremento compensatorio de la depuración tiroidea de yodo, acompañada de una elevación absoluta en la entrada de yodo hacia la glándula.

Otro mecanismo de depleción materna de yodo ocurre tardíamente en la gestación y está dado por el paso de una parte de los depósitos maternos de yodo hacia la unidad fetoplacentaria. Por todo lo anterior, hemos de considerar el embarazo un factor de riesgo asociado al déficit de yodo<sup>281</sup>.

Si una mujer embarazada ingiere menos yodo del necesario puede presentar una hipotiroxinemia que repercute negativa e irreversiblemente sobre el cerebro en

desarrollo de su hijo. Igual ocurre en aquellas madres deficitarias en yodo que están lactando.

Así pues, la repercusión sobre el desarrollo cerebral fetal y neonatal es la consecuencia más importante y grave del déficit nutricional de yodo, y es la causa de que su erradicación se haya convertido en una prioridad mundial en salud pública<sup>282</sup> en tanto que es considerada la causa principal del retraso mental potencialmente prevenible en la niñez<sup>283</sup>. Además, la hipotiroxinemia materna secundaria a la yododeficiencia puede afectar también al desarrollo de otros órganos y ser responsable de retrasos de crecimiento intrauterino, hipoacusia permanente y defectos congénitos varios, que gravan la morbimortalidad perinatal e infantil<sup>284</sup>. Por otra parte, se han descrito peores resultados reproductivos en aquellas pacientes cuya ingesta es deficitaria en yodo<sup>284,285</sup>.

En la mujer embarazada y lactante las necesidades diarias de yodo aumentan hasta 250 microgramos ( $\mu\text{g}$ ), cifras que no pueden ser garantizadas suficientemente con el consumo de alimentos enriquecidos con yodo, particularmente la sal yodada, por lo que es necesario utilizar un suplemento extra de yodo en forma de yoduro potásico de al menos  $200\mu\text{g}$  de yodo al día. Este suplemento de yodo debería iniciarse antes del inicio del embarazo, o lo más precozmente posible, y mantenerlo hasta el final de la lactancia<sup>286</sup>.

Hasta el momento, todos los estudios realizados tanto en España como en el resto de Europa sobre yododeficiencia y embarazo muestran que la mayoría de las embarazadas presentan yododeficiencia con hipotiroxinemia secundaria, y por lo tanto riesgo para la integridad cerebral de su descendencia<sup>287</sup>. Por ello, resulta urgente la puesta en marcha de medidas poblacionales que permitan paliar esta deficiencia.

Existen tres indicadores de laboratorio universalmente aceptados como marcador de la deficiencia de yodo: mayor concentración de TSH en la sangre neonatal y la sangre del cordón, mayor concentración de tiroglobulina y menor concentración de yodo en la orina<sup>287</sup>.

La mejor estrategia para evitar el déficit de yodo en la población general es el consumo habitual de sal yodada, tal como recomienda la Organización Mundial de la Salud, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia y el Consejo Internacional para el Control de los Trastornos por Deficit de Yodo (ICCIDD). Y aportar como preparado farmacológico un suplemento extra de al menos  $200\mu\text{g}$  de yodo al día a las mujeres embarazadas, a las lactantes, y a aquellas que estén planeando un embarazo<sup>286</sup>.

### **1.8.7 SUPLEMENTOS DE MICRONUTRIENTES MÚLTIPLES PARA MUJERES DURANTE EL EMBARAZO**

Los micronutrientes son vitaminas y minerales que se necesitan en muy pequeñas cantidades para el funcionamiento, crecimiento y desarrollo normales<sup>288</sup>. El estado de los micronutrientes puede desempeñar un papel importante en las medidas de resultado del embarazo y el parto y su déficit en la mujer constituye un grupo de trastornos extremadamente frecuente<sup>3,288</sup>. Además, con gran frecuencia algunas de estas carencias coexisten, particularmente en los países de menores ingresos. Por otra parte estos déficits se exacerban con el embarazo debido al aumento de las exigencias, lo que podría provocar efectos potencialmente adversos tanto sobre la madre como en el producto de la concepción. A pesar de ello, disponemos de escasos estudios que hayan analizado tal hipótesis, no existiendo pruebas significativas con respecto a la efectividad de los suplementos de micronutrientes para la prevención del aborto espontáneo.

La deficiencia de hierro provoca anemia, que puede aumentar el riesgo de muerte debido a hemorragia posparto, aunque todavía no están claros sus efectos sobre el desarrollo fetal y las medidas de resultado del parto<sup>288</sup>.

La deficiencia de ácido fólico puede tener consecuencias hematológicas, complicaciones del embarazo y malformaciones congénitas pero, nuevamente, la asociación con otras medidas sobre el resultado del parto es contradictoria<sup>289</sup>. Un ensayo clínico efectuado por Botto y colaboradores demostró un efecto protector de los suplementos multivitamínicos y de ácido fólico con respecto a los defectos del tubo neural y otros defectos como las hendiduras orofaciales y algunos defectos cardíacos, aunque las pruebas no son tan consistentes como lo son para los defectos del tubo neural<sup>290</sup>. Lumley y colaboradores<sup>291</sup> encontraron que los suplementos con folato periconcepcional tenían un efecto protector fuerte con respecto a los defectos del tubo neural.

La deficiencia grave de yodo da lugar a pérdida del embarazo, retraso mental y cretinismo<sup>292</sup>, pero se conoce poco con respecto a otras medidas de resultado, especialmente con la deficiencia marginal de yodo<sup>292</sup>. Las deficiencias de otros minerales como el magnesio, el selenio, el cobre y el calcio también se han asociado con complicaciones del embarazo, el parto o el desarrollo fetal<sup>289</sup>.

La deficiencia de zinc se ha asociado en algunos estudios, pero no todos, con complicaciones del embarazo y el parto como preeclampsia y rotura prematura de membranas<sup>293</sup>, así como con retraso del crecimiento, anomalías congénitas y retraso del desarrollo neuroconductual e inmunológico en el feto<sup>289,292</sup>. Ramakrishnan<sup>292</sup> señala que existen pruebas sólidas, principalmente en los países de ingresos altos, de

que los suplementos con zinc, calcio y magnesio podrían mejorar el peso al nacer, la prematuridad y la hipertensión, en particular en los grupos de alto riesgo.

Dado que a menudo coexisten deficiencias de micronutrientes múltiples, hay un gran interés en evaluar el beneficio de los suplementos de micronutrientes múltiples en el embarazo. La consideración de que puede haber deficiencias múltiples en los países de ingresos medios y bajos y de que es difícil evaluar los efectos de todos los micronutrientes potencialmente importantes, así como sus interacciones posibles, han llevado a algunos a establecer la conclusión de que se deben proporcionar suplementos de minerales y multivitamínicos durante el embarazo<sup>294</sup>.

Se ha indicado que la combinación de micronutrientes múltiples en una administración única es una manera coste-efectiva de lograr varios beneficios<sup>294,295</sup>. Además, se conoce que las deficiencias de micronutrientes interactúan y que se puede lograr un mayor efecto con la administración de suplementos múltiples en lugar de la administración de un suplemento nutricional único.

Respecto de las dosis recomendadas, en 1999 la UNICEF, la ONU y la OMS coincidieron en la composición de una propuesta de comprimido de micronutrientes múltiples para las mujeres embarazadas que proporcionaba una asignación diaria recomendada de vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, niacina, vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico, vitamina C, vitamina D, vitamina E, cobre, selenio y yodo, más 30 mg de hierro y 15 mg de zinc. Sin embargo, según las normas proporcionadas por el National Research Council en 1989, los 15 mg de zinc para las mujeres embarazadas y que amamantan se basan en una disponibilidad dietética del zinc de aproximadamente el 20%. Si la disponibilidad dietética es de sólo el 10%, como ocurre en muchos países de ingresos bajos a medios, es posible que los requerimientos nutricionales de zinc sean mucho mayores.

A pesar de todo lo anterior, algunos autores han cuestionado la efectividad de los suplementos de micronutrientes múltiples debido a las interacciones posibles entre los nutrientes, sobre todo las que provocan deficiencias en su absorción<sup>296</sup>.

Un reciente metaanálisis, publicado<sup>288</sup> en 2006 y que evaluaba el empleo de suplementos de micronutrientes múltiples en mujeres durante su embarazo, no encontró datos concluyentes que permitieran recomendar su reemplazo por los suplementos con hierro y folato. Y aunque no fue posible evaluar los efectos de estos preparados sobre el aborto espontáneo, debido a que los datos de los ensayos incluidos fueron insuficientes o no estaban disponibles, sí puso de manifiesto que, comparados con la administración de suplementos con dos o menos micronutrientes o ningún micronutriente o placebo, los suplementos de micronutrientes múltiples provocaban una reducción en el número de recién nacidos con bajo peso al nacer y fetos pequeños para la edad gestacional, así como una mejoría clínico-analítica en la anemia materna, pero los análisis no mostraron beneficios adicionales cuando se compararon con los suplementos de hierro y ácido fólico.

Tampoco se hallaron pruebas suficientes para identificar los efectos adversos y determinar si la administración excesiva de suplementos de micronutrientes múltiples durante el embarazo es perjudicial para la madre o el feto.

## **1.9 PAPEL BIOLÓGICO Y FISIOPATOLÓGICO DEL COBRE Y EL ZINC EN LA GESTACIÓN**

El papel biológico y clínico de los elementos metálicos, particularmente del zinc y el cobre, ha sido objeto de estudio desde antiguo. La investigación animal y humana ha permitido describir los múltiples efectos biológicos de ambos metales, si bien el interés clínico por sus posibles implicaciones médicas se ha visto incrementado en los últimos años, como consecuencia de los estudios llevados a cabo en relación al papel fisiopatológico de estos elementos en la patología tumoral y cardiovascular.

Tanto el zinc como el cobre han sido identificados como cofactores de gran número de enzimas, como la superóxido dismutasa, íntimamente ligada a la protección celular frente al estrés oxidativo<sup>297,298</sup>. Tal hecho podría explicar, al menos en parte, el nexa invocado por diversos estudios epidemiológicos entre el déficit de ambos elementos y la génesis de tumores y diversos trastornos cardiovasculares. Precisamente, y en relación con el aborto precoz, una de las teorías etiopatogénicas actualmente más aceptadas es la de la insuficiente actividad antioxidante trofoblástica.

La normal función trofoblástica es esencial para el correcto mantenimiento de la unidad fetoplacentaria, incluyendo la implantación, la adecuada producción hormonal y la formación de una barrera maternofetal permeable y selectiva. La exposición materna a citotóxicos causa la destrucción de estas células trofoblásticas, especialmente los sincitotrofoblastos, lo que resulta en un amplio espectro de resultados gestacionales desfavorables, entre los cuales se incluyen el aborto, las malformaciones del concepto y el crecimiento intrauterino retardado<sup>299</sup>.

Estudios de laboratorio han comprobado aumentos exponenciales en la tensión de oxígeno trofoblástica una vez que se produce el inicio de la circulación materna arterial, al final del primer trimestre. El libre flujo de la sangre materna dentro de la placenta supone una brusca elevación en las concentraciones titulares de detritus metabólicos, particularmente residuos de nitrotirosina. Paralelamente, se produce una disfunción mitocondrial que activa un complejo mecanismo compensador, basado en el aumento de la actividad antioxidante de ciertas enzimas trofoblásticas (catalasa, glutatión-peroxidasa y manganeso-cobre-zinc superóxido dismutasa).

Existen datos recientes que invocan el papel de una proteína fijadora de metales y estrechamente relacionada con el metabolismo del zinc, denominada metalotioneína, en la protección de las células humanas trofoblásticas frente a la apoptosis inducida por los metales pesados y el estrés oxidativo<sup>299</sup>.

Así pues, el estrés oxidativo podría ser un estímulo para la normal diferenciación placentaria y a la vez un importante factor etiológico en la patogénesis de trastornos como la preeclampsia o el aborto precoz, cuando las defensas antioxidantes se encuentran disminuidas<sup>249,300,301,302,303,304,305,306,307,308</sup>.

En relación con los niveles de cobre y zinc durante el embarazo, debemos tener presente que la gestación es un estado fisiológico en el cual se producen importantes modificaciones metabólicas, que tendrán su expresión bioquímica. De este modo, una misma mujer experimentará cambios cuantitativos en los distintos parámetros analíticos desde el momento previo al embarazo hasta el inmediatamente posterior al parto. Estas modificaciones serán graduales y su origen parece residir en el aumento progresivo del volumen plasmático materno, la elevación en los niveles de estrógenos y progesterona y la propia captación fetal de elementos plasmáticos maternos<sup>310</sup>.

El zinc, elemento constituyente de más de 200 enzimas y otras proteínas, hormonas y neuropéptidos, es un elemento esencial para el crecimiento, desarrollo y diferenciación fetales. Interviene en la síntesis de ADN y ARN, promueve la multiplicación y transcripción celular y además ejerce un importante efecto modulador en la respuesta inmunitaria. También parece estar involucrado en el metabolismo lipídico, proteico e hidrocarbonado<sup>311,312</sup>.

Integrados dentro de un complejo mecanismo homeostático, los niveles plasmáticos de zinc son estrechamente regulados mediante la absorción y excreción de variables aportes alimentarios, ya que no parece existir liberación desde músculo ni hueso (donde son primariamente almacenados) cuanto existe una ingesta insuficiente. Por este motivo, ingresos digestivos insuficientes, aun breves, pueden suponer un detrimento en los niveles circulantes de zinc. Ello implicará una menor disponibilidad del mismo para el feto en desarrollo<sup>313</sup>.

La importancia del zinc en la gestación ha sido evidenciada tanto en modelos animales como en estudios de poblaciones humanas, en las cuales la deficiencia materna severa de zinc ha sido asociada a abortos espontáneos y malformaciones congénitas, mientras que las formas moderadas de tal déficit se relacionan con bajo peso al nacer, retardo de crecimiento intrauterino y complicaciones del parto, todo lo cual conduce al deterioro de la salud perinatal<sup>314</sup>. Asimismo, están descritas alteraciones en el desarrollo ovárico, en la síntesis y secreción de FSH y LH, y en el ciclo estrogénico de pacientes con hipozincemia<sup>315</sup>. Por consiguiente, se recomienda un aporte dietético suficiente durante el embarazo, para satisfacer las necesidades tanto maternas como fetales. Aun así, no podemos olvidar que estas asociaciones propuestas resultan, mayoritariamente, de estudios retrospectivos y con frecuencia insuficientemente controlados<sup>316,317</sup>.

El mecanismo último por el cual el déficit de zinc provocaría los trastornos referidos no es del todo conocido. Probablemente sea el resultado de una alteración metabólica múltiple. La síntesis anormal de proteínas y ácidos nucleicos, la

alteración morfogénica y de crecimiento celular, la anormal polimerización de tubulina (que resulta en una reducción de motilidad y desarrollo celular), los defectos cromosómicos, la excesiva muerte celular y el aumento en la peroxidación de las membranas celulares podrían todas ellas contribuir a los efectos teratógenos asociados al déficit severo de zinc<sup>318</sup>. Además, existen datos que confirman la estrecha relación del zinc con el metabolismo de las hormonas esteroideas y las prostaglandinas<sup>319</sup>.

Los requerimientos maternos de zinc se elevan durante el embarazo. La cantidad mínima a ingerir recomendada es de 15mg/día<sup>320,321</sup>.

Para poder hacer frente a esta demanda se produce un aumento en la absorción del mismo, aunque también su excreción se ve aumentada, particularmente durante el primer y último trimestres. De este modo y a nivel global, se produce una reducción del 15 al 30% en la concentración plasmática de zinc durante el embarazo, a lo cual contribuyen tanto el aumento de volumen plasmático materno como el propio incremento en la demanda fetal de zinc, que se hace máxima a las 32-34 semanas gestacionales<sup>322</sup>.

Se estima que la ingesta mínima necesaria de zinc durante el embarazo debe ser de 12 mg/día, pero pocas son las embarazadas cuyo ingreso diario alcanza estos valores y así, las estimaciones mundiales establecen que hasta el 82% de las gestantes ingieren insuficiente zinc durante el embarazo<sup>314</sup>. Ortega y colaboradores, en un estudio llevado a cabo en Cuenca (España), comprobaron que ninguna embarazada presentaba unos aportes dietéticos ni farmacológicos diarios suficientes, lo cual condicionaba unos bajos niveles plasmáticos de zinc<sup>312</sup>. Este déficit plasmático, (definido como la existencia de niveles plasmáticos maternos de zinc menores<sup>323</sup> de 70 µg/dl ha sido asociado con la aparición de malformaciones congénitas (particularmente defectos del tubo neural), inmadurez fetal, teratogenicidad, bajo peso neonatal, parto prematuro y otras complicaciones maternas<sup>313,324,325</sup>.

En relación con el déficit materno-fetal de zinc, conviene resaltar la importancia de ciertos factores nutricionales y ambientales que condicionan su homeostasis: la ingesta concomitante de folatos, hierro y fibra ejerce un efecto inhibitorio sobre la absorción intestinal de zinc, contrariamente a lo que ocurre con los alimentos de naturaleza proteica, cuyo consumo optimiza su absorción y biodisponibilidad<sup>312</sup>. En el extremo opuesto, el hábito tabáquico, el abuso de alcohol y la respuesta de fase aguda frente al trauma y la infección condicionan una menor difusión materno-fetal de zinc, íntimamente relacionada con la concentración plasmática del mismo en sangre materna<sup>318</sup>.

Existen grupos de riesgo para el desarrollo de una deficiencia de zinc: ingesta insuficiente (especialmente en la malnutrición proteica), absorción mucosa deficiente (celíacos, por ejemplo), pérdidas anormales intestinales (enfermedad inflamatoria intestinal y esteatorrea principalmente), excreción renal anormal (por ejemplo diabéticos descompensados o pacientes consumidores de fármacos diuréticos) y

alcoholismo<sup>326</sup>. Por este motivo, la Guía para la Prevención de Defectos Congénitos elaborada en 2006 por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España establece que en personas de riesgo, fumadoras, consumidoras de alcohol o drogas de abuso, gestaciones en adolescentes con ingestas dietéticas irregulares, personas con trastornos del comportamiento alimentario o bajo nivel económico, asociado a ingestas inadecuadas, en gestaciones múltiples y en pacientes con anemia por déficit de hierro, se recomienda la suplementación con un preparado multivitamínico que aporte no sólo fólico o hierro, sino también calcio, zinc, cobre, yodo, vitamina B6, C y D, teniendo en cuenta que las dosis de vitamina A aportadas no deben sobrepasar las 9.000 UI al día<sup>327</sup>. La misma guía establece que en mujeres que toman más de 30 mg de hierro al día, se recomienda asociar suplementos de cobre (2 mg) y de zinc (15 mg), generalmente asociados en el mismo preparado<sup>327,328</sup>.

En cualquier caso, a pesar de la importancia que reviste un estado deficiente de zinc y su alta prevalencia, no disponemos aún de un indicador clínico que evalúe de forma exacta el estado de este nutriente en el individuo<sup>313,329</sup>.

Los índices de laboratorio más utilizados suelen ser las concentraciones plasmáticas o séricas de dicho elemento, pero estos valores resultan muy vulnerables a la fisiológica hemodilución que acontece durante el embarazo<sup>330</sup>. Además, esta hemodilución secundaria a la expansión plasmática, es variable de unas mujeres a otras. Otros factores que modifican a la baja las concentraciones plasmáticas de zinc son las infecciones, el ejercicio físico vigoroso y la ingesta. Por último, ciertos factores asociados al procesamiento de la propia muestra también pueden modificar el resultado final de la determinación (condiciones de refrigeración y tiempo transcurrido entre la extracción sanguínea y la separación del plasma y las células)<sup>318</sup>. Aun así, y dado que no existen por el momento otros indicadores más confiables ni accesibles, el estudio del comportamiento de estos parámetros sigue siendo de vital importancia en la valoración del adecuado estado nutricional de la gestante.

Por otra parte, debemos tener en cuenta que, aparte de la propia concentración plasmática materna de zinc, existen otras variables que modifican el trasiego materno-fetal de zinc:

**1.- Tabaco.** Reduce el transporte de zinc desde la madre al feto por atrapamiento placentario del oligoelemento. Probablemente el cadmio del tabaco quele el zinc o induzca la síntesis de metalotioneína tisular materna, que reduce la disponibilidad fetal del mismo. También es conocido el efecto del tabaco como estímulo para la síntesis de  $\alpha_2$  macroglobulina, una proteína ligadora de diversas enzimas e iones como zinc y níquel<sup>331</sup>.

**2.- Alcohol.** Su consumo crónico aumenta la excreción renal de zinc a la vez que disminuye tanto su absorción intestinal como el transporte placentario. Además se comporta como un potente teratógeno, sobre cuya acción actúa sinérgicamente el déficit de zinc<sup>332,333</sup>.

**3.- Estrés agudo materno** (las reacciones de fase aguda, desencadenadas por fármacos u otros estímulos, condicionan un aumento en la síntesis de metalotioneína, ligadora de cobre y zinc. Entre los fármacos capaces de condicionar tal respuesta destacan la 6-mercaptopurina, el ácido valproico, el uretano, el  $\alpha$ -heredin, y ciertas citoquinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ <sup>334</sup> .

Un segundo procedimiento ampliamente empleado en el diagnóstico de la deficiencia de zinc es la determinación de sus niveles en leucocitos y monocitos. Se trata de una técnica costosa y laboriosa, aunque muy fiable, pero presenta el inconveniente de no poder ser empleada en situaciones estresantes y reacciones de fase aguda, como la fiebre, el parto o el aborto<sup>326</sup> .

Varios estudios indican un descenso en las concentraciones plasmáticas de zinc durante el embarazo normal<sup>335,336</sup> , en lo cual pueden influir diversos factores como la edad de la gestante, la paridad, el estado nutricional antropométrico y la adecuación de la ingesta de proteínas, zinc y fibra<sup>337</sup> .

Aproximadamente el 70% del aporte dietético de zinc (excluidos los suplementos) es de origen animal, pero existe gran variabilidad en su biodisponibilidad, dependiendo del tipo de alimento<sup>338</sup> . Las fuentes animales tienen un mayor “rendimiento biológico” que las vegetales (legumbres y cereales), probablemente por el alto contenido de estas últimas en fibra y fitatos<sup>339</sup> . Finalmente, y en lo relativo a la suplementación con zinc, varios trabajos han encontrado una mejoría en los niveles plasmáticos del referido oligoelemento (tanto maternos como fetales), pero el beneficio clínico de esta terapia aún no ha podido ser completamente establecido, como ocurre por ejemplo en la relación suplementos de folato-prevención de defectos del tubo neural<sup>340</sup> . Por ello. No se recomienda su uso extensivo<sup>323</sup> .

En relación con el tema que nos ocupa, series recientes han invocado un importante beneficio clínico en términos de reducción de riesgo de aborto cuando se suplementa con zinc a mujeres embarazadas. En la base de este fenómeno podría residir un efecto inmunomodulador favorable para el mantenimiento de la gestación y mediado por el zinc. Aún así, todavía no se dispone de datos suficientes para recomendar esta terapia, en tanto que se desconoce la dosificación mínima necesaria para conseguir el efecto, del mismo modo que se carece de información acerca de los posibles efectos secundarios asociados a su empleo<sup>321,341</sup> .

En lo relativo al cobre, existe una clara interrelación entre sus niveles plasmáticos y los de estrógenos, de modo que estos últimos promueven un aumento de la cupremia. Así, a igualdad de peso, la mujer absorbe mayores cantidades de cobre que el varón, incluso si su ingesta dietética es menor. Este aumento de absorción es aún más marcado durante el embarazo y en consumidoras de contraceptivos hormonales<sup>342</sup> . Como consecuencia de este aumento en la absorción de cobre se producirá una elevación tanto en la cupremia como en los niveles plasmáticos de ceruloplasmina, que llegarán a triplicarse en el final de la gestación,

en relación a los valores que presenta una mujer no embarazada. También se producirá un aumento en el depósito tisular de cobre, que será liberado cuando el desarrollo fetal lo requiera<sup>343</sup>.

De otro lado, existen factores fisiopatológicos y ambientales que disminuyen aun más los niveles séricos de cobre: ejercicio físico, infecciones, procesos inflamatorios, Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, consumo de suplementos de zinc, dietas ricas en fructosa y, probablemente, la administración crónica de suplementos de vitamina C<sup>344</sup>.

Cuando se produce un aborto, la actividad sérica de ceruloplasmina decae rápidamente (en pocas horas), aunque los niveles de cobre persistan inicialmente estables, para posteriormente disminuir. La zincemia, en cambio, no se modifica. Por ello algunos autores consideran la cupremia y la actividad de ceruloplasmina unos sensibles índices de función fetoplacentaria en la gestación inicial<sup>345</sup>.

En estudios animales, el déficit de cobre ha sido asociado con un aumento en la teratogenia, si bien se desconocen los posibles mecanismos involucrados en este efecto. Se ha invocado un aumento en la intensidad de los fenómenos de estrés oxidativo así como una modificación en los constituyentes de la matriz extracelular como posibles responsables últimos del efecto, pero tales hipótesis aún no han sido confirmadas<sup>346,347</sup>.

Es importante resaltar que muchos estudios acerca de niveles de oligoelementos en la gestación han sido realizados en embarazadas con características distintas a las que presentan las gestantes de nuestro medio. Los rasgos fenotípicos, las conductas alimentarias o la propia disponibilidad de alimentos, el estrato socioeconómico o un nivel educativo distinto, por ejemplo, pueden condicionar diferencias poblacionales en cuanto a los niveles séricos o plasmáticos de oligoelementos. Por ello, puede que los valores de referencia establecidos para una población no sean válidos para otra. Es, por tanto, aconsejable intentar trabajar con información apropiada al medio en el cual realicemos cualquier investigación con estos parámetros.

En un estudio realizado con mujeres residentes en Granada (España) las concentraciones séricas de zinc fueron significativamente menores entre las embarazadas, respecto de las mujeres no gestantes del mismo medio. Los niveles disminuyeron progresivamente a lo largo de la gestación, alcanzando valores medios de referencia de  $0,829 \pm 0,253$  mg/l en el primer trimestre,  $0,846 \pm 0,329$  mg/l en el segundo y  $0,620 \pm 0,142$  mg/l en el último trimestre. Contrariamente, y para la misma población, los niveles de cobre en suero aumentaron conforme el embarazo lo hacía en un porcentaje estimado del 41,5%, siendo los valores medios de  $1,053 \pm 0,498$  mg/l en el primer trimestre,  $1,616 \pm 0,304$  mg/l en el segundo y  $1,689 \pm 0,344$  mg/l en el tercero, resultando estadísticamente significativa la diferencia existente entre los niveles en el segundo y tercer trimestres, respecto de la población no gestante y la de embarazadas en su primer trimestre.

## INTRODUCCIÓN

Estos datos coinciden con los comunicados con otros grupos<sup>337,348,349,350,351</sup>, entre los cuales debemos señalar el de Casanova y colaboradores, quienes realizaron sus investigaciones en Cádiz, donde los niveles de cobre en el momento del parto eran aún mayores que los referidos en la serie de Motril ( $2,324 \pm 0,313 \mu\text{g/ml}$ ), con un aumento global en los niveles de cobre durante el embarazo también estadísticamente significativo<sup>351</sup>.

Estas modificaciones en los niveles séricos de zinc y cobre no parecen depender de la edad de la embarazada<sup>352</sup>.

Durante el embarazo se produce un aumento en el volumen plasmático materno. Dicha hemodilución reduce la concentración de albúmina, principal proteína transportadora del zinc en plasma, lo cual a su vez puede explicar la disminución observada en las concentraciones séricas de zinc durante el embarazo. Sin embargo, este descenso en la albúmina sólo explica parcialmente la disminución de zincemia que experimenta la embarazada (un 17% de la variabilidad, aproximadamente)<sup>337</sup>.

Entre el resto de factores que pudieran intervenir para provocar cambios en las concentraciones séricas de zinc durante la gestación se pueden incluir:

- 1) El incremento de los niveles de estrógenos que se produce en el embarazo<sup>353</sup>.
- 2) La redistribución de zinc plasmático hacia los glóbulos rojos por incremento de la anhidrasa carbónica eritocitaria, enzima que contiene zinc<sup>354</sup>.
- 3) La suplementación con hierro, calcio y folatos<sup>325,355,356</sup>.
- 4) La transferencia de nutrientes entre madre y feto<sup>348</sup>.
- 5) El verdadero deterioro en el estado del zinc, secundario a una ingesta diaria insuficiente.

Los procesos infecciosos, por otra parte, también disminuyen las concentraciones séricas de zinc, al provocar una redistribución de éste desde el plasma hacia otros tejidos en respuesta a un requerimiento metabólico<sup>357</sup>.

Según Martín Lagos y colaboradores<sup>352</sup>, el nivel crítico de zinc que permite evitar un aumento de riesgo de concebir un hijo de bajo peso es  $0,6 \mu\text{g/ml}$ . Más de un tercio de las embarazadas de su serie presentaban valores inferiores a este umbral en el tercer trimestre, circunstancia que también confirman los estudios de otros autores, cuyo medio es distinto al área mediterránea<sup>358</sup>.

En estudios animales, basados en la fuerte asociación existente entre pérdida fetal e hipozincemia e hipercupremia, la suplementación con zinc y metionina ha demostrado disminuir las tasas de pérdida fetal. Tal circunstancia, no confirmada aún en humanos, hace suponer un importante papel de la inflamación y la nutrición en la génesis del aborto espontáneo<sup>359</sup>. Sí existen en cambio referencias bibliográficas que muestran los beneficios clínicos de la suplementación con zinc a gestantes deficitarias, en términos de prevención de prematuridad, hipermadurez, muerte perinatal y desprendimiento placentario<sup>326</sup>.

## ***PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS***

El fenómeno reproductivo implica una fina coordinación de gran número de procesos, en los cuales pueden producirse alteraciones que conduzcan a errores irreparables manifestados en forma de aborto.

Aún hoy, y a pesar de los enormes avances que ha experimentado la medicina de la reproducción, el aborto permanece como la complicación más frecuente del embarazo. Afecta al 15 % de las mujeres, principalmente en el primer trimestre y aunque la mayoría de las veces es esporádico y no recurrente, existe una tendencia a la repetición en el 2-5 % de parejas<sup>360</sup>.

En cualquier caso, y no por frecuente, no debe ser considerado como un trastorno menor, pues sus repercusiones sobre la paciente que lo sufre trascienden de lo meramente orgánico. Las mujeres que presentan un aborto espontáneo pueden padecer un grado significativo de estrés psicológico y emocional. La aflicción que experimentan se puede complicar con sentimientos de culpa, ansiedad y depresión que pueden dar como resultado un aislamiento social y la aparición de trastornos de pareja<sup>361</sup>.

En los últimos años el número de pacientes atendidas en nuestro hospital por aborto espontáneo se ha venido incrementando progresivamente. Dicho aumento no sólo responde a un aumento en el número total de embarazos por año, sino que también la tasa de abortos se ha elevado (desde un 10,393% en 2003 hasta un 12,761% en 2007). Por este motivo se planteó la necesidad de realizar un análisis de nuestra población de embarazadas, con el fin de tratar de determinar si en ella existen ciertas características propias que pudieran justificar no sólo la frecuencia de aparición de dicha complicación, sino la tendencia creciente en su presentación.

Si bien resulta complejo, cuando no inexacto, hablar de causas de aborto espontáneo, se reconoce la existencia de una serie de factores cuya presencia parece estar asociada a una mayor frecuencia de aparición del mismo. A esta dificultad, inherente a la propia naturaleza del proceso, se une la limitada información aportada por los estudios previos realizados sobre el tema; caracterizados, en general, por un análisis parcelado del problema (la mayoría estudian la asociación de un sólo factor con el efecto), una proporción importante de los mismos están basados en diseños poco rigurosos. No resulta anecdótico encontrar trabajos en los cuales la única variable de estudio contemplada es “complicación gestacional”, “gestación detenida” o “aborto espontáneo”, sin especificar el tipo clínico, la edad gestacional en la que ocurre o su carácter recurrente, por ejemplo, del mismo modo que tampoco es infrecuente comprobar cómo algunos autores comparan grupos de mujeres abortadoras y embarazadas sin complicación, sin realizar un adecuado diseño que controle el emparejamiento por edad materna, antecedentes de aborto o edad gestacional<sup>362,363</sup>.

El presente estudio tratará de realizar una descripción integral del grupo de pacientes atendidas en nuestro hospital a lo largo de un año por aborto espontáneo, respecto de los principales factores asociados o posiblemente asociados al mismo.

Estas características serán también estudiadas en un grupo de gestantes temporalmente concurrentes y cuyo embarazo discurre libre de la complicación, emparejadas por los principales factores asociados al aborto y que servirán de “grupo control” para un posterior análisis comparativo entre grupos. De esta manera, podremos no sólo realizar una aproximación a la realidad clínica de las pacientes que abortan en nuestro medio, sino comparar grupos de abortadoras y embarazadas con normal evolución de su gestación respecto de las variables de estudio introducidas (factores en posible asociación con el aborto). Dentro de éstas se prestará especial atención al análisis de las concentraciones plasmáticas maternas de cobre y zinc, por su posible papel en la etiología del aborto espontáneo.

La normal función del trofoblasto es esencial para el correcto mantenimiento de la unidad fetoplacentaria, incluyendo la implantación, la adecuada producción hormonal y la formación de una barrera materno-fetal permeable y selectiva; la exposición materna a ciertos tóxicos y oxidantes causa la destrucción de las células trofoblásticas, lo que puede resultar en un amplio espectro de resultados gestacionales desfavorables, entre los cuales se incluyen el aborto, las malformaciones del concepto y el crecimiento intrauterino retardado<sup>364</sup>. Precisamente, y en relación con el aborto precoz, una de las teorías etiopatogénicas actualmente más aceptadas, junto con la inmunitaria, es la de la insuficiente actividad antioxidante trofoblástica<sup>365,366</sup>, en la cual cobre y zinc actúan como cofactores para gran número de enzimas como la superóxido dismutasa, íntimamente ligadas a la protección celular frente al estrés oxidativo.

Datos recientes invocan un importante papel de la metalotioneína, una proteína fijadora de metales relacionada con el metabolismo del zinc, en la protección de las células humanas trofoblásticas frente a la apoptosis inducida por los metales pesados y el estrés oxidativo<sup>364</sup>. Por otra parte, algunos autores sugieren un posible efecto inmunomodulador del zinc, favorable para el mantenimiento de la gestación<sup>321,367</sup>.

En relación al cobre, estudios animales han encontrado que su déficit se encuentra asociado con un aumento en la teratogenia, si bien se desconocen los posibles mecanismos involucrados en este efecto. Se ha invocado un aumento en la intensidad de los fenómenos de estrés oxidativo así como una modificación en los constituyentes de la matriz extracelular como posibles responsables últimos del efecto, pero tales hipótesis aún no han sido confirmadas<sup>346,347</sup>.

En la página siguiente se enumeran los objetivos de la investigación propuesta, de acuerdo al diseño del estudio realizado (que será objeto de análisis en el próximo capítulo de “material y métodos”).

Los **objetivos principales** del estudio serán:

- Estudiar la prevalencia de los factores asociados al aborto espontáneo entre las mujeres de la población de estudio que lo padecen.
- Determinar, de entre los factores asociados al aborto espontáneo presentes en la población de estudio, cuáles tienen un mayor interés clínico, por su frecuencia.
- Explorar la asociación de los niveles plasmáticos maternos de cobre y zinc con el aborto espontáneo.

Como **objetivos secundarios** de la investigación podríamos considerar:

- Buscar grupos de pacientes en las cuales ciertos factores asociados al aborto espontáneo puedan encontrarse presentes con una mayor frecuencia.
- Plantear posibles modificaciones en la conducta médica habitual, basadas en los resultados obtenidos desde la población de estudio.

## ***MATERIAL Y MÉTODOS***

### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

El diseño del presente estudio estuvo condicionado por los propios objetivos de la investigación, que pretendía realizar un doble análisis:

1.- Exploración del grupo de pacientes que sufren aborto espontáneo a lo largo de un periodo de tiempo predefinido de un año, procedentes de nuestro Distrito Sanitario (Jaén - Alcalá la Real - Martos) y que son atendidas en nuestro Centro por dicho motivo.

2.- Comparación de éste grupo de abortadoras con un grupo “control” compuesto por gestantes concurrentes en el tiempo a los casos de aborto y cuyo embarazo cursó libre de tal complicación, respecto de las variables de estudio introducidas (cobre y zinc).

### **3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se consideró que cumplían los **criterios de inclusión** aquellas mujeres que aceptaron participar voluntariamente en el estudio y que se caracterizaban por:

- **Casos:** Haber sido atendida en nuestro hospital por la expulsión o extracción uterina de un embrión o feto de menos de 22 semanas gestacionales y con un peso menor o igual a 500 gramos<sup>1</sup>.

- **Controles:** Embarazadas de menos de 22 semanas cuyo embarazo discurría libre de aborto o sintomatología compatible con formas iniciales de presentación del mismo (sangrado o dolor hipogástrico). Fueron seleccionados de entre las embarazadas que acudieron a consulta para revisión protocolizada de embarazo, siempre que aceptaran voluntariamente participar.

Como **criterios de exclusión** se establecieron:

- Aquellos casos catalogados de aborto en los que el estudio anatomopatológico de los restos abortivos reveló el diagnóstico de gestación molar o ectópica.

Igualmente los antecedentes de mola y embarazo ectópico no fueron considerados como aborto anterior.

- Embarazos bioquímicos sin confirmación clínica (ecográfica).
- Embarazos cuya finalización no ocurrió espontáneamente (interrupción voluntaria por motivos médicos o de otro tipo).
- Gestaciones dobles o múltiples en las que no se produjo el aborto de todos los fetos/embriones.
- Pacientes sometidas a técnicas de transferencia embrionaria en las que no se confirmó por ecografía la implantación previa a un eventual aborto.
- Casos o controles cuya participación en el estudio resultó incompleta, bien por no disponerse de los datos acerca de todas las variables observadas o bien porque no fue posible conocer la evolución de su gestación hasta las 22 semanas.
- Casos o controles derivados de mujeres adscritas a un Distrito Sanitario distinto al que atiende nuestro Centro.

### **3.3 VARIABLES OBSERVADAS**

Pueden clasificarse en 24 capítulos, que ahora serán desglosados. Fueron determinadas en todas las participantes (casos y controles) y su recogida se realizó a través de tres elementos: exploración ecográfica, analítica sanguínea y hoja-cuestionario para la recogida de datos.

#### **3.1.1 Exploración ecográfica**

Realizada por un observador independiente, especialista en ecografía obstétrica y ajeno a la investigación.

El equipo de ultrasonidos empleado en todas las exploraciones fue el modelo *Nemio* de Toshiba Medical<sup>®</sup>, considerado equipo de alta resolución según las especificaciones técnicas dictadas por la Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

La exploración ultrasonográfica estuvo orientada a valorar el carácter evolutivo o frustrado de la gestación, datar la edad gestacional e investigar la existencia de signos que sugirieran la posible presencia de tumoraciones y/o malformaciones pélvicas, particularmente uterinas. En aquellos casos en los que los hallazgos ecográficos no resultaban definitivos se solicitó Resonancia Magnética Nuclear pélvica, considerada como prueba diagnóstica de elección en pacientes con sospecha ecográfica de anomalía pélvica de partes blandas<sup>19</sup>.

### **3.1.2 Analítica sanguínea**

Las determinaciones analíticas realizadas fueron:

- 1.- Nivel de TSH (hormona estimulante del tiroides).
- 2.- Nivel de T3 (triyodotironina).
- 3.- Nivel de T4 (tetrayodotironina).
- 4.- Presencia y título de anticuerpos Anti-TPO (tiroperoxidasa) y Anti-TG (tiroglobulina).
- 5.- Presencia y título de anticuerpos antifosfolipídicos: anticardiolipina y anticoagulante lúpico.
- 6.- Nivel de cobre.
- 7.- Nivel de zinc.
- 8.- Nivel de homocisteína.
- 9.- Glucemia.
- 10.- Serología LUES.

Los procedimientos de laboratorio empleados en las referidas determinaciones son resumidos en un capítulo aparte.

### **3.1.3 Hoja-cuestionario** para la recogida de datos.

En ella se incluyen los resultados extraídos de las dos observaciones previas y un conjunto heterogéneo de variables que uno de los observadores cumplimentó para

cada mujer (caso o control) mediante entrevista personal dirigida y revisión de su historia clínica.

La entrevista dirigida y la revisión de las historias clínicas estaba orientada a la recopilación de información sobre:

**1. Datos de filiación y variables sociodemográficas:**

1.1 Edad de la mujer, en el momento de la entrevista.

1.2. Estado civil. Se consideraron siete valores posibles para esta variable: soltera con pareja estable, soltera sin pareja estable, casada, viuda con pareja estable, viuda sin pareja estable, divorciada con pareja estable y divorciada sin pareja estable.

1.3. Municipio de residencia.

1.4. Nivel de estudios. Para esta última variable se consideraron tres posibles valores: estudios básicos, medios y superiores.

1.5. Profesión principal desempeñada por la mujer durante el embarazo.

1.6. Exposición laboral y/o accidental a tóxicos y radiaciones (particularmente disolventes orgánicos y radiaciones ionizantes). Para esta variable se crearon nueve grupos: no expuestas, expuestas a disolventes orgánicos en el medio laboral, expuestas a radiaciones ionizantes en el medio laboral, expuestas a disolventes orgánicos y radiaciones ionizantes en el medio laboral, expuestas a disolventes orgánicos accidentalmente, expuestas a radiaciones ionizantes accidentalmente, expuestas a disolventes orgánicos y radiaciones ionizantes accidentalmente, expuestas a otros tóxicos en el medio laboral o accidentalmente, expuestas a otro tipo de radiaciones distintas a las ionizantes accidentalmente o en el medio laboral.

**2. Edad de la pareja** con la cual se consiguió el embarazo estudiado en el momento de la entrevista.

**3. Antecedentes ginecológicos de cirugía uterina de cualquier tipo.** Se recogieron específicamente los antecedentes de conización cervical, legrado, cesárea, resección endometrial y extirpación de pólipos (endometriales y endocervicales), miomas, tabiques, septos y adherencias intrauterinas.

**4. Fórmula menstrual.** Expresada como un cociente en el cual el numerador manifiesta la duración del sangrado menstrual (se considera normal entre 2 y 7 días) y el denominador la periodicidad de los ciclos (se estima normal entre 21 y 35 días), a efectos de análisis estadístico se diferenciaron dos categorías: normal y anormal.

**5. Fecha de última regla.** Elemento clave para el cálculo de la edad gestacional, junto con la ecografía.

**6. Uso de anticoncepción en el año previo al embarazo.** Se analizó en cada una de las mujeres la utilización (y meses de uso) de algún método contraceptivo, distinguiendo las modalidades de anticoncepción:

- Hormonal (Píldora, anillo vaginal, parche transdérmico e implante subcutáneo-intramuscular)
- Barrera (preservativos masculino y femenino, diafragma y capuchón cervical).
- Química (espermicidas).
- Intrauterina (dispositivo intrauterino).
- Métodos naturales (Ogino, sintotérmico y moco cervical).
- Coitus interruptus.

Considerando la posibilidad de fracaso de los distintos métodos anticonceptivos, que dan lugar a embarazos no deseados, también se contempló el uso de contracepción coincidiendo con el embarazo, hasta que la mujer tuvo conocimiento del mismo.

**7. Antecedentes obstétricos.** Se recogió el número total de embarazos previos y su resultado final: aborto, gestación ectópica, embarazo molar o parto. Se prestó especial atención a los antecedentes de aborto, en relación a la edad gestacional a la cual se produjeron y su carácter espontáneo o provocado (en este último caso se investigó la posible existencia de anomalías fetales que lo condicionaran).

**8. Talla y peso.** Se determinó por el observador en el momento de la entrevista, colocando a la paciente erguida, descalza y con su espalda apoyada sobre el vástago del peso-tallímetro clínico marca Riester<sup>®</sup> modelo 7100.

Para evitar sesgos de medida se procuró que todas las pacientes vistieran únicamente el camión proporcionado por el observador para tal efecto, tras un periodo de ayuno mínimo de 6 horas y previa comprobación de la adecuada calibración del instrumento.

Las unidades de medida fueron centímetros para la talla y kilogramos para el peso, lo cual permitió un posterior cálculo del Índice de Masa Corporal o índice de Quetelet según:  $IMC = \text{Peso en Kg} / (\text{talla en cm})^2$ .

**9. Información relativa a la gestación** objeto de estudio:

- Planificación del embarazo. Se recogió de un lado el deseo de descendencia de la pareja y de otro la aplicación de medidas farmacológicas recomendadas con tal fin (suplementación con ácido fólico y yodo).

- Modo por el que se consiguió la gestación estudiada: espontáneamente o por técnicas de reproducción asistida, distinguiendo dentro de ellas inseminación artificial, Fecundación In Vitro, Inyección Espermática Intracitoplasmática y estimulación de ovulación (con clomifeno o hormonas hipofisarias recombinantes)
- Consanguinidad entre los miembros de la pareja de la cual deriva el embarazo estudiado. Se considera que existen tres grados de consanguinidad, entendiéndose por primer grado la pareja formada entre dos primos hermanos, segundo grado entre primos segundos y tercer grado entre primos terceros.
- Antecedente de sometimiento a técnicas invasivas para diagnóstico genético prenatal.

**10. Patología materna** concurrente al embarazo estudiado. Mediante anamnesis detallada se investigó la existencia de antecedentes personales de hipertiroidismo, hipotiroidismo, Diabetes Mellitus, insuficiencia del cuerpo lúteo, hiperhomocisteinemia y enfermedades autoinmunes, por ser todas ellas patologías capaces de condicionar la evolución del producto de la concepción. Igualmente se recogió información acerca de la necesidad de asistencia médica y tratamiento farmacológico por cualquier patología durante el embarazo, incluyendo la amenaza de aborto.

Toda esta información fue verificada consultando la historia clínica de la paciente, lo que indirectamente permitió realizar una medida de la severidad de los procesos, en función de la necesidad de ingreso hospitalario.

Se prestó especial atención a la existencia de cuadros febriles, por la agresión que este tipo de procesos producen por sí mismos y por los fármacos antitérmicos y antibióticos cuyo uso asociado puede constituir un riesgo embrio-fetal añadido.

Teniendo en cuenta el peligro potencial que suponen las infecciones sobre el producto de la gestación (por sí mismas y por el riesgo de teratogenia asociada) se investigó en todas las mujeres, mediante determinaciones inmunológicas con inmunoglobulinas de tipo IgM e IgG la posible infección durante el embarazo por toxoplasma, rubéola y *Treponema pallidum*. También se exploró la existencia de antecedentes clínicos durante el embarazo que sugirieran vaginosis bacteriana.

Aunque muchos han sido los agentes implicados como causa de aborto, solamente *Treponema* cumple las condiciones necesarias para considerar una enfermedad infecciosa como causa de aborto de repetición.

**11. Patología quirúrgica** concurrente a la gestación estudiada. Mediante anamnesis dirigida y a través de la revisión de la historia clínica de cada mujer se indagó acerca del posible antecedente de intervención quirúrgica durante la gestación estudiada.

Por motivos evidentes fue excluido el legrado evacuador como intervención quirúrgica en el embarazo, en aquellas pacientes a las cuales se diagnosticó un aborto retenido, subsidiario de tal tratamiento.

**12. Historia farmacológica.** En ella se recogió información relativa a dos periodos bien diferenciados: el previo a la gestación y el propio embarazo.

En relación al primero, se prestó especial atención al consumo habitual de fármacos y a la utilización de cualquier tipo de medicamento en el ciclo previo a la consecución de la gestación estudiada. Respecto del segundo periodo, se recogió el consumo de cualquier preparado comercial (incluyendo suplementos alimenticios, extractos naturales y preparados homeopáticos) desde la fecha de la última regla hasta el momento de la observación.

En ambos casos se recogió información sobre la especialidad farmacéutica, indicación, dosis total administrada y prescriptor (automedicación, médico de familia, ginecólogo-obstetra, matron o farmacéutico) desde los datos que el propio paciente aportaba, al no disponerse de registros históricos de prescripción en la historia clínica.

Respecto de la división temporal propuesta, aceptada por ser empleada en trabajos previos sobre consumo de fármacos en el embarazo<sup>368,369</sup>, precisaremos aquí que puede ser objeto de crítica en tanto que el concepto de edad gestacional, que está basado en la fecha de la última menstruación, comprende un intervalo promedio de algo más de dos semanas durante el cual no existe producto de la concepción.

**13. Historia de hábitos tóxicos.** Al igual que ocurre con los fármacos, en todos los casos se empleó la información que la propia paciente aportaba, asumiendo la posible existencia de sesgos al no existir control por parte del observador.

En relación al tabaco, han sido considerados dos grupos de mujeres, unas fumadoras y otras sin hábito tabáquico. No se contempló la exposición pasiva al humo del tabaco, al no existir conclusiones definitivas sobre sus posibles efectos en el embarazo<sup>162,183</sup>. También se consideró la posibilidad de que alguna embarazada abandonara dicho hábito durante la gestación. En el primer grupo la intensidad del hábito fue medida cuantitativamente en número de cigarrillos por día que cada paciente refería fumar.

Por lo que refiere al consumo de xantinas, presentes en el café, té y bebidas con cola, se diferenció las consumidoras de las no consumidoras, estimándose la intensidad de exposición para las primeras en mililitros de cada tipo de bebida consumidos por día (o mililitros totales durante el embarazo para las consumidoras ocasionales). Parece existir una cierta equivalencia entre el contenido de cafeína de una taza de café o té (unos 100 miligramos) y un vaso de bebida que contenga cola<sup>162</sup>. En cuanto al consumo de alcohol se establecieron tres grupos de mujeres en función de su propia percepción de consumo: abstemias, bebedoras ocasionales y

consumidoras habituales. Posteriormente se estimó la intensidad de exposición a etanol en mililitros de cada tipo de bebida/s consumidos por día (o mililitros totales durante el embarazo para las consumidoras ocasionales).

Finalmente, en lo relativo al consumo de otras drogas, se dividió a las mujeres en dos grupos: usuarias y no usuarias, recogiendo la intensidad de exposición a estos tóxicos en gramos por día de cada tipo/s de sustancia/s (o gramos totales durante el embarazo para las consumidoras ocasionales) que la mujer refería consumir.

14. En las pacientes abortadoras se recogió la *sintomatología asociada* al proceso (sangrado y/o dolor). De la clínica y la exploración (física y ecográfica) se pudo obtener información sobre el tipo de aborto que la paciente padecía, de modo que se clasificó cada caso como:

- En función de la edad gestacional:
  - Precoz: el acontecido previamente a la 12 semana gestacional.
  - Tardío: aquel que ocurrió posteriormente a esa fecha.
- En función de la clínica:
  - Retenido (también denominado diferido) asintomático.
  - Retenido-diferido sintomático.
  - En curso.
  - Completo.
  - Incompleto.
  - Inevitable.

Ninguna de las pruebas que se realizaron supone riesgo para la paciente (ni su embarazo en el caso de los controles) y en algunos casos la presencia de alteraciones en el estudio supuso el descubrimiento de ciertos trastornos cuyo adecuado diagnóstico y manejo pudo contribuir a una mejora no sólo del estado de salud, sino del propio pronóstico reproductivo.

Con la aplicación de este triple abordaje quedaron sin poder determinar la presencia de:

- Alteraciones genéticas (parentales o del producto de la concepción).
- Algunas anomalías uterinas no diagnosticables por ecografía.
- Las insuficiencias del cuerpo lúteo.

En cualquier caso, resulta asumible esta pérdida parcial de información, teniendo en cuenta que para una recogida sistemática y total de datos sería necesario recurrir a técnicas costosas y/o invasivas de difícil justificación en gran parte de los sujetos. Así, aunque sería interesante poder realizar análisis genéticos de los restos

abortivos (e incluso las parejas), el costo de tal determinación es elevado<sup>3</sup>, y en no pocas ocasiones (hasta en el 50%) la calidad de las muestras es insuficiente para realizar un adecuado estudio.

Por otra parte, si bien es cierto que las anomalías cromosómicas están presentes hasta en el 60% de los casos de aborto<sup>14</sup>, algunos de los *factores asociados al aborto* que analizaremos podrían estar implicados en la etiología de tales anomalías cromosómicas y tampoco podemos pasar por alto que existen también embarazos que no acaban en aborto y en los cuales el embrión o feto se encuentra afecto por una cromosomopatía. Y es que las alteraciones del componente genético que controla el desarrollo embrionario y fetal normal y que pueden dar lugar a abortos, malformaciones y defectos congénitos, están generalmente presentes desde el momento de la fecundación<sup>37</sup>.

En cuanto al diagnóstico de anomalías uterinas e insuficiencia de cuerpo lúteo, requieren de la realización de técnicas invasivas molestas, costosas y no exentas de riesgo, cuya aplicación sólo debe estar limitada a pacientes con una clara indicación. Además, no existe evidencia que sustente una actitud intervencionista ante la existencia de anomalías uterinas, en tanto que no supongan un fallo reproductivo repetido, lo cual hace que el diagnóstico de estos trastornos resulte menos práctico y estimulante que la búsqueda de otros disturbios cuya corrección resulta en un mejor pronóstico reproductivo ante ulteriores gestaciones.

Todas las determinaciones analíticas fueron revisadas semanalmente con el fin de poder detectar alteraciones que pudieran requerir de una actuación específica. Por este motivo fue necesario recoger los datos de filiación de las participantes, manteniendo un registro independiente al del Centro, de modo que se pudiera garantizar la posibilidad de comunicar cualquier incidencia a las participantes, respetando siempre las normas de confidencialidad que establece la Ley de Protección del Secreto Estadístico.

### **3.4 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOGIDA DE DATOS**

Una vez aceptado el estudio por parte del Comité de Ética en la Investigación de nuestro Centro (Complejo Hospitalario de Jaén) se procedió a la recogida de datos, que tuvo lugar como a continuación se detalla.

Establecido un periodo de observación de un año, a lo largo del cual era previsible que se superara ampliamente la centena de casos de aborto, se fueron recogiendo inicialmente todos los casos de tal complicación atendidos en nuestro

hospital, siempre y cuando reunieran las condiciones exigidas en los criterios de inclusión y no cumplieran ninguna de las causas de exclusión.

Una vez realizado el diagnóstico, y comprobado que la paciente reunía los requisitos exigidos para formar parte del estudio, se proponía su participación en el mismo mediante una hoja informativa (ver anexos) en la cual se reseñaban las características principales de la investigación y que a la vez permitía a la propia paciente facilitar su consentimiento para participar. No existió constancia de tal decisión en ningún documento del hospital, del mismo modo que tampoco se modificó la actitud clínica a seguir respecto de la asistencia inmediata en cada caso, participase o no la paciente en la investigación.

La observación en estas pacientes se inició en el momento del diagnóstico, con la ecografía realizada para tal fin. Si la paciente requería ingreso en planta de hospitalización y aceptaba participar, se procedía a tomar una muestra venosa sanguínea para las posteriores determinaciones analíticas tras un tiempo de ayuno mínimo de seis horas. Por último, la hoja-cuestionario era cumplimentada por uno de los observadores previamente a ser dada la paciente de alta. En aquellos casos de aborto que no precisaron de ingreso hospitalario, las pacientes fueron invitadas a participar, cumplimentando el cuestionario y sometándose a una punción venosa antes de abandonar la consulta si presentaban un periodo de ayuno superior a las 6 horas. En caso de no ser así la paciente pospuso su participación (o al menos la punción venosa y su tallado-pesaje) hasta entonces.

Paralelamente a estas observaciones, por cada caso de aborto recogido se tomó un control, seleccionado mediante muestreo por cuotas de participación de los casos de aborto en cada uno de los subgrupos de mujeres determinados por los principales factores que se conocen como asociados al efecto: edad materna y antecedentes de aborto espontáneo previo, asegurando siempre que la edad gestacional de cada control correspondiera con la del caso del cual fue seleccionada con un margen máximo de variación de 3 días.

Idealmente debería realizarse una selección de controles para su emparejamiento con los casos en función de todos y cada uno de los factores asociados al efecto, pero tal planteamiento resulta virtualmente inviable en tanto que es extremadamente improbable encontrar dos sujetos biológicamente idénticos en cuanto a variables tan dispares como la titulación de anticuerpos antitiroideos, la exposición a tóxicos, el consumo de tabaco, la cuantificación de homocisteína o la presencia de miomas uterinos submucosos de un determinado tamaño, por ejemplo. Además, la selección de un control como *apto para emparejar* en función de todas estas variables sería posterior a la realización de toda la observación (incluyendo la realización de analítica sanguínea), lo cual supondría un aumento importante tanto en el número de embarazadas sanas a muestrear como en el tiempo y los costes asociados a la investigación.

Los estudios mejor diseñados de los cuales tenemos conocimiento asumen igualmente esta limitación y únicamente contemplan la edad materna, los antecedentes de aborto espontáneo previo y la edad gestacional en el momento de la observación como variables de control para la comparación entre grupos<sup>8,36,162</sup>.

Los controles fueron escogidos de entre las embarazadas que acudieron a consulta para revisión protocolizada de embarazo, siempre que aceptaran voluntariamente participar. En ellas la analítica se realizó ambulatoriamente, a una edad gestacional equivalente a la del caso desde el cual fueron seleccionadas, con un margen de 3 días respecto del mismo. Este margen temporal de 3 días fue establecido para permitir que la analítica pudiera ser cursada en las condiciones de ayuno referidas, de forma ambulatoria y salvando posibles interferencias con días festivos.

Teniendo en cuenta que los valores analíticos de referencia se calculan por semanas o trimestres de embarazo, tal margen no debe suponer un sesgo de medida. Además este estrecho rango temporal permite controlar la posible influencia que la edad gestacional pueda ejercer indirectamente sobre los factores de estudio (por ejemplo, en las variables cuyo valor depende del volumen plasmático materno, el cual sufre importantes modificaciones a lo largo de la gestación).

La hoja de recogida de datos fue cumplimentada por profesionales involucrados directamente en la investigación. Existía entre ellos acuerdo previo a la recogida de datos, sobre las variables que recoger y el modo de hacerlo.

Las muestras sanguíneas fueron almacenadas y procesadas según las indicaciones del Servicio de Análisis Clínicos, a fin de evitar deterioros que supusieran una inadecuada valoración de las variables analíticas. Asimismo, la fiabilidad de las determinaciones de laboratorio estuvo avalada por la adecuada calibración del instrumental empleado.

Para permitir una adecuada comparación entre grupos se realizó un emparejamiento de al menos 1:1 entre casos y controles, no finalizando la recogida de datos hasta que se alcanzó este mínimo para todos los casos recogidos de aborto y habiéndose considerado como imprescindible la posible reconversión de controles a casos cuando se produjo el aborto en un periodo ulterior al de la recogida de datos inicial, dentro del grupo control (en este caso se eliminó la observación correspondiente al momento inicial y se realizó una nueva observación para el caso, reclasificado dentro del otro grupo).

### **3.5 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO**

Tras la recogida y depuración de los datos se aplicaron las **técnicas estadísticas** apropiadas en cada caso por parte de un especialista en la materia desvinculado del grupo de trabajo.

### **3.6 DETERMINACIONES DE LABORATORIO**

A continuación se resumen los procedimientos empleados por el Servicio de Análisis Clínicos en la determinación de las variables analíticas observadas.

Tanto el tipo de muestra como el procedimiento de recogida y su posterior procesamiento fueron realizados siguiendo un escrupuloso cumplimiento de las indicaciones realizadas.

#### **1.- ZINC**

El zinc es uno de los componentes de alrededor de 200 metaloenzimas, entre las cuales se encuentran aquellas implicadas en la síntesis proteica y de ácidos nucleicos. Por tanto, debe ser considerado como un elemento necesario para la replicación celular.

Los aportes adecuados de zinc son imperativos para un adecuado desarrollo fetal. En humanos, especialmente en individuos en crecimiento, la deficiencia aguda de zinc se manifiesta mediante lesiones cutáneas, irritabilidad, caída del cabello y retraso del crecimiento. Además, la carencia en zinc se asocia con una función inmunológica deficiente.

El procedimiento empleado en esta determinación analítica de los niveles de zinc materno fue la colorimétrica directa a 560 nanómetros de longitud de onda, sin desproteinización previa sero-plasmática y en un medio cuya temperatura oscilaba entre los 25 y 37 grados centígrados, de acuerdo a las indicaciones del fabricante del kit para su determinación (Sentinel diagnostics®). Bajo estas condiciones, el zinc forma un complejo estable coloreado con el reactivo específico 5-Br-PAPS [(2-5-bromo-2-pyridylazo)-5-(N-sulfo-propylamino phenol)], cuya intensidad es proporcional a la cantidad del oligoelemento presente en la muestra. La interacción con otros oligoelementos presentes en la muestra (como el hierro o el cobre) fue evitada mediante la adición de agentes específicos para tal fin.

En el procesamiento de estas muestras se evitó su almacenamiento en tubos con EDTA como anticoagulante, pues dicha sustancia enmascara parcialmente el zinc para el complejo cromogénico 5-Br-PAPS.

Las unidades de medida fueron microgramos/decilitro, con un coeficiente de variación intraensayo menor del 4,70% (y un 3,30% interensayo), según datos aportados por el fabricante.

## **2.- COBRE**

El cobre es un elemento traza esencial que se encuentra predominantemente unido a la proteína de transporte ceruloplasmina (una pequeña proporción forma complejos con albúmina y otras metaloproteínas). Posee un amplio espectro de funciones en los procesos biológicos, tales como influenciar la expresión específica de genes y servir como cofactor o grupo prostético para varias enzimas.

La principal aplicación clínica de la determinación de cobre es el diagnóstico de la enfermedad de Wilson, asociada a un descenso en la síntesis de ceruloplasmina y que resulta en bajos niveles séricos de cobre. Otro desorden en el metabolismo del cobre lo constituye el síndrome de Menke, un defecto genético en la absorción de cobre, ligado al cromosoma X. Por otra parte, también se han encontrado bajos niveles séricos de cobre en diversas hipoproteinemias, mientras que las concentraciones de dicho elemento se elevan en diversos procesos patológicos agudos y crónicos como la leucemia, la hemocromatosis y la cirrosis biliar.

El procedimiento empleado en esta determinación fue la colorimétrica fotométrica a 580 nanómetros de longitud de onda, en un medio cuya temperatura fuera de 37 grados centígrados, de acuerdo a las indicaciones del fabricante del kit para su determinación (Termo Electron Corporation®). El cobre unido a ceruloplasmina es liberado en un medio ácido por el agente reductor Guanidine hydrochloride. La 2-(5-bromo-2-pyridilazo)-5-(N-propyl-N-sulfopropylamino) anilina (5-Br-PSAA) reacciona con el cobre libre para formar un complejo estable. La intensidad de este color es proporcional a la concentración de cobre en la muestra.

El espectrofotómetro empleado fue el Hitachi® V-2000. Las unidades de medida fueron microgramos/decilitro, con un coeficiente de variación intraensayo menor del 4,92% (y una correlación interensayo superior a 0,997), según datos aportados por el fabricante.

## **3.- GLUCOSA**

Se determinó mediante absorciometría enzimática en suero o plasma heparinizado, por el método de hexocinasa, basado en las siguientes reacciones: la glucosa se fosforila con hexocinasa en presencia de trifosfato de adenosina (ATP) e iones de magnesio para producir glucosa-6-fosfato y difosfato de adenosina (ADP). La 6-fosfato de glucosa deshidrogenada (G6P-DH) oxida específicamente el 6-fosfato de glucosa y produce 6-fosfato de gluconato con la correspondiente reducción de  $\text{NAD}^+$  a NADH. El aumento de absorbencia hasta 340 nanómetros es proporcional a la concentración de glucosa en la muestra.

Los únicos elementos inferentes con este procedimiento son ascorbato, ictericia, hemólisis, lipemia y gammapatía monoclonal IgM (macroglobulinemia de Waldenstrom).

Para minimizar la pérdida de glucosa debida a glucólisis, se extrajo el suero de los eritrocitos en un plazo que nunca superó los 5 minutos. Únicamente dos muestras fueron procesadas en un intervalo mayor de tiempo. Para evitar errores en la medición, dichas muestras fueron recogidas en tubos provistos de fluoruro, como recomienda el fabricante del analizador (Olympus Optical<sup>®</sup>), quien declara un coeficiente de variación intra-ensayo siempre menor al 4,15% (en muestras convencionales sin hemolizar 1,25%). La comparación del analizador empleado (Olympus Optical *OSR6121*<sup>®</sup>) con otros procedimientos autorizados obtuvo un coeficiente de regresión lineal siempre superior a 0,998.

#### **4.- T3 LIBRE**

La T3 es la principal hormona tiroidea biológicamente activa. De la T3 circulante aproximadamente el 80% se forma por desiodización periférica de la tiroxina (T4) y el 20% restante es segregado directamente por la glándula tiroidea.

Las hormonas T4 y T3 se transportan en el torrente circulatorio unidas a la albúmina, globulina fijadora de tiroxina (TBG) y prealbúmina fijada a tiroxina. Entre el 0,2 y 0,4% de T3 total en circulación, está en equilibrio como libre o no unida en contraste con alrededor del 0,03% de T4 total. En la mayoría de los individuos las fracciones libres de dichas hormonas se correlacionan con el estado funcional del tiroides<sup>370</sup>.

La T4 libre y la T3 libre regulan el crecimiento y normal desarrollo del individuo, manteniendo la temperatura corporal y estimulando la termogénesis. Además afectan todos los aspectos del metabolismo de los hidratos de carbono, así como ciertas áreas del metabolismo de lípidos y vitaminas. El desarrollo fetal y neonatal requiere también de estas hormonas tiroideas<sup>370</sup>. Con niveles normales de proteínas fijadoras de hormonas tiroideas, los niveles de T3 libre correlacionan con los de T3 total. La medida de T3 libre es útil cuando los niveles alterados de T3 total son debidos a cambios en las proteínas fijadoras de hormonas tiroideas especialmente en casos de TBG alterada o baja concentración de albúmina. La T3 libre está elevada ella sola (toxicosis de T3) en alrededor del 5% de los hipertiroideos<sup>370</sup>.

Los niveles de T3 libre fueron determinados en suero mediante un enzimoimmunoensayo de unión competitiva que utiliza un procedimiento de dos pasos para eliminar la unión del conjugado T3 con proteínas endógenas fijadoras de T3 o T4 (marca comercial *Access Immunoassay System*, del fabricante Beckman Coulter<sup>®</sup>). La muestra se dispensa en una cubeta de reacción con anticuerpo anti-triyodotironina y partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo de captura de

cabra anti-ratón. Durante la incubación, la T3 libre presente en la muestra reacciona con el anticuerpo anti-T3, uniéndose posteriormente al anticuerpo de captura. Después de la incubación, la separación en un campo magnético y el lavado eliminan los materiales que no han quedado unidos a la fase sólida. A continuación, un conjugado de T3 a la fosfatasa alcalina y buffer se añaden a la cubeta de reacción, interaccionando con el anticuerpo anti-T3 que resta, fijado en las partículas. Tras la incubación en un vaso de reacción, los materiales unidos a la fase sólida son retenidos en un campo magnético mientras que los materiales que no han quedado unidos a la misma se eliminan mediante lavado. Finalmente, se añade al vaso de reacción el sustrato quimioluminiscente y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz es inversamente proporcional a la concentración de T3 libre en la muestra, expresándose los niveles de la hormona en suero en pg/ml.

Existe interferencia In Vitro en la determinación de T3 libre con las siguientes sustancias: aspirina y salicilatos, fenilbutazona, tiouracilo, fenitoina, metamizol y ácido linoleico.

La comparación esta técnica con otros procedimientos aceptados para la determinación de T3 libre presenta un coeficiente de correlación de 0,961, según los datos aportados por el fabricante.

## **5.- T4 LIBRE**

En la sangre se encuentran tanto la forma libre como fijada de T3 y T4. Más del 99% de la T4 y T3 circulan en la sangre unidas a proteínas portadoras, quedando menos del 1% sin unir. Este nivel de hormona libre o unida se correlaciona con el estado funcional del tiroides en la mayoría de los individuos<sup>370</sup>.

En las mujeres estudiadas se determinó la concentración de T4 libre mediante un inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas, utilizando sistemas de inmunoensayo *Access*, del fabricante Beckman Coulter<sup>®</sup>).

El ensayo Access Free T4<sup>®</sup> es un análisis enzimático realizado en suero o plasma, de dos pasos. Se mezclan en un vaso de reacción una solución de proteína tamponada de anti-tiroxina (T4) monoclonal, unida a biotina, con una fase sólida revestida con streptavidina. Durante la primera incubación, el anticuerpo anti-T4 se une a los enlaces de biotina, a la fase sólida y el T4 libre de la muestra. Después de la incubación, la separación en campo magnético y el lavado eliminan cualquier material no unido a la fase sólida. A continuación, se añade al vaso de reacción la solución tamponada de proteína y conjugado de triiodotironina (T3)-fosfatasa alcalina. La triiodotironina (T3)-fosfatasa alcalina se une a las posiciones vacías para anticuerpos. Tras la incubación en un vaso de reacción, los materiales unidos a la fase sólida son retenidos en un campo magnético mientras que los materiales que no

han quedado unidos a la fase sólida se eliminan mediante lavado. Finalmente, se añade al vaso de reacción el sustrato quimiluminiscente y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz es inversamente proporcional a la concentración de T4 en la muestra, expresándose los resultados en ng/dl.

Ciertos trastornos de origen no tiroideo pueden causar niveles anormales de T4. La terapia con drogas anticonvulsivas, en particular con fenitoína, puede resultar en una disminución de los niveles de T4 libre, por aumento en el metabolismo hepático y de modo secundario al desplazamiento de la hormona desde los lugares de fijación<sup>371</sup>.

También compiten por los lugares de fijación en la hormona los fármacos antiinflamatorios, especialmente los salicilatos, pero su efecto sobre los niveles de T4 libre no han sido claramente definidos<sup>371</sup>.

Por otra parte, pacientes en tratamiento con heparina pueden tener niveles elevados de T4 libre, debido a la liberación de ácidos grasos no esterificados, que pueden alterar el cociente entre hormonas libres y ligadas<sup>371</sup>. Según la ficha técnica del procedimiento empleado para la determinación de T4 libre, aportada por el fabricante, el coeficiente de variación intraensayo no supera el 4,13%, existiendo un coeficiente de correlación del procedimiento, respecto de otras técnicas validadas para la determinación de T4 libre, siempre superior a 0,940. Dicha ficha confirma igualmente la existencia de interferencias en la determinación de T4 cuando los niveles de bilirrubina exceden los 10 mg/dL, la lipemia los 1800 mg/dL, ante la aparición de trioleína y cuando las muestras sufren hemólisis y contienen al menos 10 gr/L de hemoglobina.

## **6.- TSH**

Se determinó mediante Sistemas de Inmunoensayo *Access*<sup>®</sup>, empleando calibradores hipersensibles con matriz tamponada de BSA, del fabricante Beckman Coulter<sup>®</sup>.

El procedimiento consiste en un inmunoensayo de quimioluminiscencia en fase sólida, de partículas paramagnéticas, para la determinación cuantitativa de los niveles de la hormona estimulante de la glándula tiroides, en suero y plasma.

La hormona estimulante del tiroides humana (hTSH) posee una estructura basada en la presencia de dos cadenas peptídicas fijadas por enlaces no covalentes. Una de ellas, denominada  $\beta$ , es responsable de la especificidad inmunológica y biológica.

La técnica empleada no presenta prácticamente reactividad cruzada con otras hormonas peptídicas y por tanto permite lograr una mejor discriminación entre pacientes hipertiroides y eutiroides. Según el fabricante, el coeficiente de variación interensayo es menor o igual al 20%, coincidente dentro del rango considerado como sensibilidad “funcional” de tercera generación.

La muestra a una temperatura de 2-10 °C es añadida a una cubeta de reacción, que contiene conjugado de anti-hTSH de cabra-fosfatasa alcalina, solución proteica tamponada, y partículas paramagnéticas revestidas con anticuerpos monoclonales anti-hTSH de ratón. Los anticuerpos anti-ratón de cabra permiten inmovilizar los anticuerpos de ratón. La h-TSH se fija a la anti-hTSH monoclonal inmovilizada en la fase sólida mientras que el conjugado anti-hTSH de cabra-fosfatasa alcalina reacciona con un lugar antigénico diferente en la hTSH. Tras la incubación en un vaso de reacción, los materiales unidos a la fase sólida son retenidos en un campo magnético mientras que los materiales que no han quedado unidos a la fase sólida se eliminan mediante lavado. A continuación, se añade al vaso de reacción el sustrato quimioluminiscente *Lumi-Phos 530*<sup>®</sup> y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro, de modo que la producción de luz es directamente proporcional a la concentración de la hormona estimulante de la glándula tiroides en la muestra.

Los resultados fueron expresados en  $\mu\text{UI/mL}$ , con unos coeficientes de variación interensayo e intraensayo máximos del 8,88% y 5,83%, respectivamente.

## **7.- HOMOCISTEÍNA**

Se determinó cuantitativamente mediante un inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia (FPIA) comercializado por los laboratorios Abbott con la marca *AxSYM*<sup>®</sup>.

El coeficiente de variación intraserial máximo estimado fue del 4.5%. El procedimiento presenta una interferencia inferior al 10% en presencia de bilirrubina, triglicéridos, hemoglobina, eritrocitos y proteínas totales.

Están descritas elevaciones ficticias en las concentraciones plasmáticas de homocisteína ante consumo de metrotexato, carbamazepina, fenitoína, óxido nitroso y 6-azauridina triacetato. También están descritas interferencias con el consumo de S-adenosin metionina y en pacientes que han recibido preparados de anticuerpos monoclonales de ratón con fines diagnósticos o terapéuticos.

Los resultados fueron expresados en  $\mu\text{mol/l}$ , con un factor de conversión de 0,1352 para  $\mu\text{g/ml}$ .

## **8.- ANTICOAGULANTES LÚPICOS**

Son autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos cargados negativamente o contra los complejos de fosfolípidos, ya sea con beta-2-glicoproteína 1 o con factores de la coagulación como la protrombina. Aparecen en diferentes estadios clínicos y especialmente en enfermedades autoinmunes.

Clínicamente son considerados como un factor de riesgo significativo para pacientes con trombosis inexplicables y su reconocimiento es muy frecuente en mujeres con abortos repetidos.

Su detección se realiza habitualmente por medio de ensayos de coagulación sensibles a los fosfolípidos, tales como APTT (tiempo de tromboplastina parcial activado), KCT (tiempo de cefalina caolín) y el DRVVT, en los cuales actúa como inhibidor de la coagulación.

La toma de muestras y su procesamiento se realizaron de acuerdo con el NCCLS-Standard H21-A3 y las determinaciones fueron realizadas con el coagulómetro SYSMEX CA500 (PNT 0X)<sup>®</sup>. Los resultados fueron expresados como ausencia o presencia (fuerte, moderada o débil) de anticoagulante lúpico.

## **9.- ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA IgG/IgM**

Su presencia fue detectada y semicuantificada mediante el equipo REAADS<sup>®</sup>, un enzoinmunoensayo (ELISA) indirecto.

Incubando muestras de suero diluidas, sueros calibradores y controles en 96 minipocillos recubiertos con cardiolipina se permite que los anticuerpos anticardiolipina presentes en las muestras reaccionen con el antígeno inmovilizado. Tras la eliminación, mediante lavado, de las proteínas del suero no unidas, se añaden anticuerpos específicos para IgG o IgM humanas marcadas con peroxidasa (HRP), que forman complejos con los anticuerpos unidos a la cardiolipina. La solución de los anticuerpos aCL IgG y aCL IgM fue determinada por separado (tras un segundo lavado, el conjugado de enzima unida al anticuerpo se analiza añadiendo tetrametilbencidina y agua oxigenada como sustrato cromógeno, siendo la intensidad con la que se desarrolla el color en los pocillos proporcional a la concentración sérica de aCL.

Las concentraciones de anticuerpos se expresaron en unidades GLP y MLP, unidades homologadas con las preparaciones reconocidas internacionalmente del Phospholipid Standardization Laboratory, de la Universidad de Louisville, mientras que la calibración de la Densidad Óptica o absorbancia fue realizada mediante curva multipuntual.

Están descritos falsos positivos en la determinación de anticuerpos aCL en pacientes con diversas infecciones, particularmente con las sifilíticas actuales o previas. Por este motivo, y siguiendo las recomendaciones internacionales, se recomienda que el ensayo sea repetido después de un intervalo de 6 meses cuando existen signos clínicos de infección y el primer estudio obtiene resultados positivos.

## **10.- ANTICUERPOS CONTRA TIROGLOBULINA**

La determinación cuantitativa de autoanticuerpos tipo IgG contra la tiroglobulina fue llevada a cabo mediante un inmunoensayo enzimático comercializado con la marca *ORG 502 Anti-TG*<sup>®</sup>, de Orgentec Diagnostika GmbH<sup>®</sup>, basado en una medida dicromática a 450nm, con un filtro de referencia de 600-690nm y calculando los resultados mediante una escala semilogarítmica.

El paralelismo del ensayo se estima en un 84-94%, con una sensibilidad de 10 UI/ml y una precisión (reproducibilidad) intraensayo del 2,4-5% e interensayo 2,3-5,7%.

## **11.- ANTICUERPOS CONTRA LA PEROXIDASA TIROIDEA**

La determinación cuantitativa de autoanticuerpos tipo IgG contra la tiroglobulina fue llevada a cabo mediante un inmunoensayo enzimático comercializado con la marca *ORG 503 Anti-TPO*<sup>®</sup>, de Orgentec Diagnostika GmbH<sup>®</sup>, basado en una medida de densidad óptica a 450nm, con un filtro de referencia de 600-690nm, calculando los resultados mediante una escala semilogarítmica.

El paralelismo del ensayo se estima en un 84-96%, con sensibilidad de 5 UI/ml y una precisión (reproducibilidad) intraensayo del 3,1-9,7% e interensayo 1,5-2,9%.

## **12.- ANTICUERPOS FRENTE A TREPONEMA**

La presencia de anticuerpos fue determinada en suero libre de hemólisis mediante el procedimiento V.D.R.L. (Venereal Disease Research Laboratory), prueba no treponémica basada en el procedimiento de microfloculación. Esta técnica está diseñada para detectar en el suero la presencia de reaginas, un grupo heterogéneo de anticuerpos formados por el huésped en la respuesta a material lipídico liberado por células lesionadas en el curso de la infección, así como lípidos de la superficie celular del treponema; por lo tanto, no son anticuerpos específicos

frente a *Treponema pallidum* ya que existen otras subespecies como *T. carateum* (el cual causa Pinta) y *T. psibe* endemico (que causa sífilis endémica o no venérea) frente a las cuales también se produce reacción.

En estas pruebas se usan cardiolipina, lecitina y colesterol como antígeno. Un resultado positivo se debe confirmar determinando anticuerpos treponémicos específicos mediante las técnicas FTA-ABS. Un resultado negativo puede significar ausencia de infección o realización de la prueba antes de la respuesta inmunológica.

Los anticuerpos inespecíficos aparecen entre las 2 y 6 semanas después de la inoculación, alcanzan el título máximo en el segundo período sifilítico y descienden posteriormente. También disminuyen después del tratamiento, por lo que es necesaria la titulación de dichos anticuerpos.

La sensibilidad de las pruebas serológicas en sífilis no tratada oscila, según el estadio clínico de la enfermedad, entre un 59 % y un 100%. La especificidad oscila entre el 96 y el 99%. Combinando VDRL con FTA-ABS las tasas de sensibilidad y especificidad aumentan hasta situarse entre 86-100% y 96-100%, respectivamente.

Se pueden producir falsos positivos biológicos durante más de 6 meses por gran variedad de alteraciones: adicción a narcóticos, anemia hemolítica, anemia perniciosa, artritis reumatoidea, brucelosis, carcinoma metastático, cirrosis hepática, crioglobulinemia, dermatitis atópica, dermatomiositis, Diabetes Mellitus, disproteinemia, endocarditis bacteriana subaguda, enfermedad de Adisson, envejecimiento, epilepsia, eritema nodoso, esclerodermia, fiebre reumática, glomerulonefritis, histoplasmosis, lepra, leucemia linfocítica, linfoma, lupus eritematoso, malaria, mieloma múltiple, pénfigo vulgar, periarteritis nodosa, Púrpura Trombocitopénica Idiopática, sarcoidosis, tuberculosis, tiroiditis de Hashimoto, infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y drogadicción por vía intravenosa. Aun así, el título de anticuerpos que hace sospechar un falso positivo suele ser menor de 1:8.

## ***RESULTADOS***

## 4.1 ANÁLISIS DE LAS PACIENTES ABORTADORAS

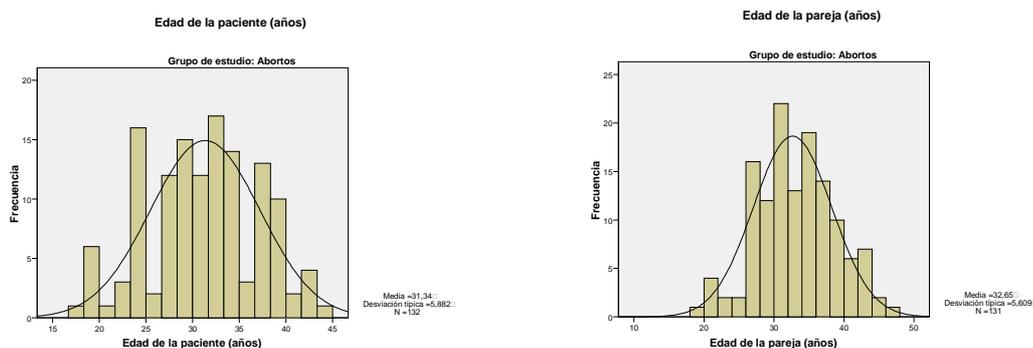
Los resultados que siguen fueron obtenidos a partir del estudio de 132 pacientes, que aceptaron participar en la investigación una vez propuesta su colaboración en función de los criterios de selección previamente establecidos en el apartado 3.2.

No se produjo ninguna pérdida de pacientes candidatas a participar, siendo la tasa de aceptación del estudio por parte de éstas elevada: se produjeron 9 renunciaciones de un total de 141 propuestas (6,38 %), lo que puede ser considerado un claro indicador de la relevancia que esta patología adquiere para aquellas mujeres que la padecen.

Debido a que la selección del grupo control vino condicionada por un emparejamiento en función de ciertas características de los casos incluidos, resulta poco relevante la información obtenida de su análisis descriptivo, en tanto que está fuertemente condicionada por el sesgo de selección introducido. Por dicho motivo estos datos no han sido incluidos en el presente capítulo, cuya información se limita exclusivamente a los resultados obtenidos tras el análisis exploratorio de las pacientes que padecieron aborto espontáneo.

### 4.1.1 Edad de la paciente y su pareja

La edad media de las pacientes abortadoras fue 31,34 años, con una mediana de 31 años y una desviación típica de 5,882 años. Para el grupo de las parejas de estas pacientes, los valores de estos estadísticos descriptivos fueron, respectivamente 32,65, 32 y 5,609 años, teniendo en consideración que la edad de un sujeto era desconocida, por pertenecer este dato a un donante anónimo de semen (paciente sometida a inseminación artificial de donante).



### 4.1.2 Estado civil

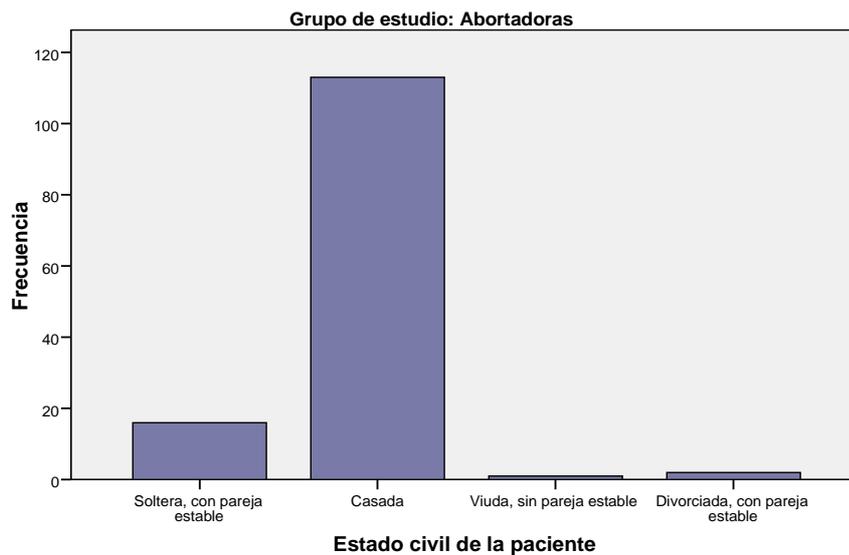
En la tabla y gráfico que abajo figuran se resumen los estadísticos descriptivos de la variable *estado civil*, para las mujeres estudiadas por aborto espontáneo.

**Estado civil de la paciente<sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Soltera, con pareja estable	16	12,1
	Casada	113	85,6
	Viuda, sin pareja estable	1	,8
	Divorciada, con pareja estable	2	1,5
	Total	132	100,0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Estado civil de la paciente**



La mayoría (85,6%) de estaban casadas, y el 99,2% tenían pareja estable.

### 4.1.3 Nivel de estudios

Como se puede comprobar en la tabla que sigue, el 25,8% de las mujeres que padecieron aborto espontáneo tenían estudios superiores, pero casi el 45% tenían un nivel de formación académica que no superaba los estudios primarios.

Nivel de estudios <sup>a</sup>

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Estudios primarios	59	44,7
	Estudios medios	39	29,5
	Estudios superiores	34	25,8
	Total	132	100,0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### 4.1.4 Profesión

La profesión más extendida dentro del grupo de mujeres abortadoras fue la de ama de casa (31,1% del total), seguida por la de administrativa y dependienta (8,4% y 6,4% del total respectivamente), dentro de 40 ocupaciones distintas comunicadas.

### 4.1.5- Exposición a tóxicos y radiaciones

Las tabla siguiente condensa la información relativa a los estadísticos descriptivos de la variable *exposición a tóxicos y radiaciones*, para las mujeres estudiadas (casos de aborto espontáneo). Como se señaló en el apartado de material y métodos, fueron contempladas tanto las exposiciones habituales ocupacionales (laborales) como las accidentales.

Exposición a tóxicos/radiaciones <sup>a</sup>

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	126	95,5
	Sólo a disolventes orgánicos en medio laboral	3	2,3
	Otros tóxicos en medio laboral	1	,8
	Sólo a disolventes orgánicos (accidental)	2	1,5
	Total	132	100,0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

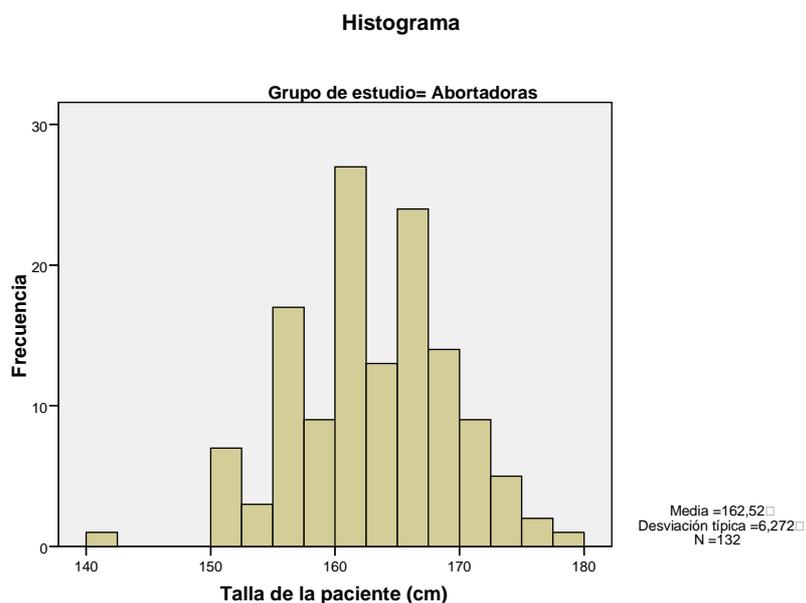
Aunque la mayoría de mujeres abortadoras (95,5%) no mantuvo contacto con tóxicos ni radiaciones durante su embarazo, se detectaron 6 casos en los cuales sí se produjo exposición a tóxicos. En 4 de ellos la exposición fue laboral y en los otros 2 accidental, siendo los disolventes orgánicos e hidrocarburos las sustancias implicadas.

#### 4.1.6. Peso y talla

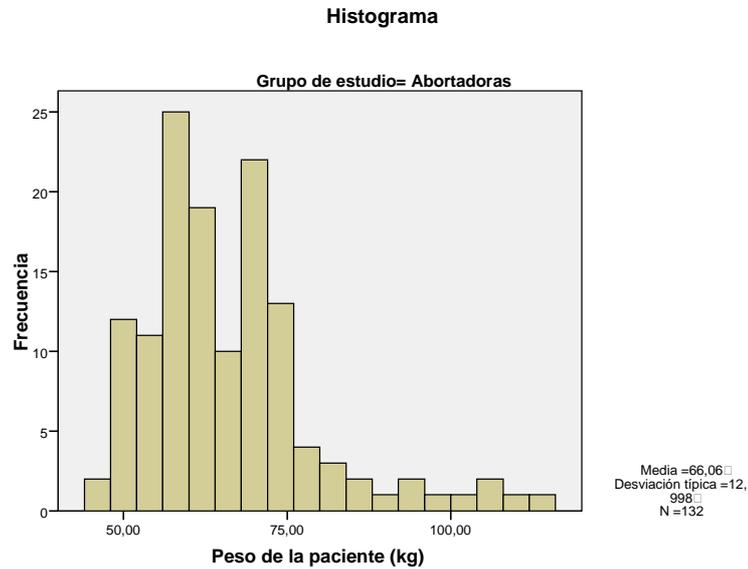
Ambas variables fueron inicialmente analizadas de modo independiente, para en un momento posterior ser integradas dentro del concepto de Índice de Masa Corporal (IMC), resultante de la operación:

$$\text{IMC} = \text{Peso, en Kilogramos} / (\text{Talla, en metros})^2.$$

La talla media de las pacientes abortadoras fue 162,52 centímetros, con una mediana de 163 centímetros y una desviación típica de 6,272 centímetros.

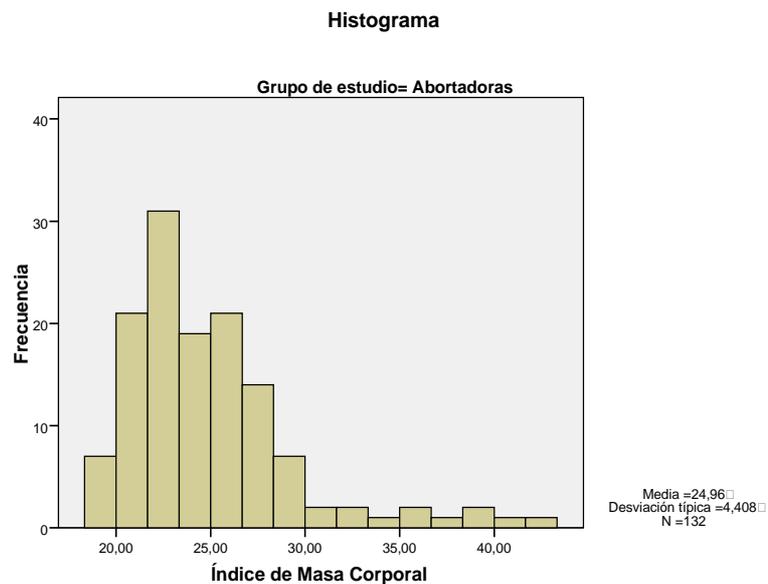


Respecto al peso, la media fue de 66,0583 kilogramos, la desviación típica de 12,9981 kilogramos y la mediana 63,100 kilogramos.



#### 4.1.7 Índice de Masa Corporal (IMC)

Definido el IMC como la resultante del cociente entre el peso de la paciente (medido en Kilogramos) y su talla (medida en metros) al cuadrado, la media del IMC para el grupo de abortadoras fue de 24,9590 Kg/m<sup>2</sup>, con una mediana de 24,0418 Kg/m<sup>2</sup> y una desviación típica de 4,40849 Kg/m<sup>2</sup>.



Los correspondientes percentiles quedan resumidos en la tabla que sigue:

**Percentiles<sup>a</sup>**

		Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Promedio ponderado(definición 1)	Índice de Masa Corporal	19,5404	21,1514	22,7839	24,2660	26,1355	28,5970	31,4111
Bisagras de Tukey	Índice de Masa Corporal			22,8085	24,2660	26,1249		

a. Grupo de estudio = Controles

El Índice de Masa Corporal (IMC) o índice de Quetelet permite establecer de modo indirecto, pero fiel, la densidad grasa de un individuo. Existe acuerdo general en cuanto a los rangos de IMC que definen el estado de bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad. La Organización Mundial de la Salud establece como valores de referencia:

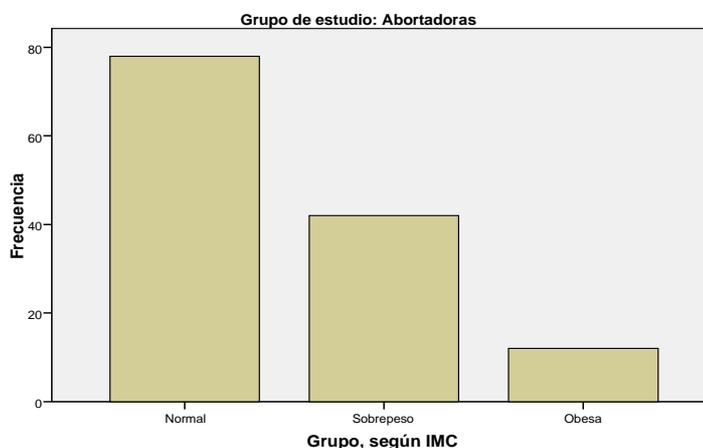
- Bajo peso: IMC menor de 18,50
- Normopeso: IMC = 18,50 - 24,99
- Sobrepeso: IMC = 25-29,9.
- Obesidad: IMC = 30 o más.

Atendiendo a esta escala, las mujeres participantes en el estudio fueron clasificadas:

**Grupo, según IMC<sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Normal	78	59,1
	Sobrepeso	42	31,8
	Obesa	12	9,1
	Total	132	100,0

a. Grupo de estudio = Abortadoras



## RESULTADOS

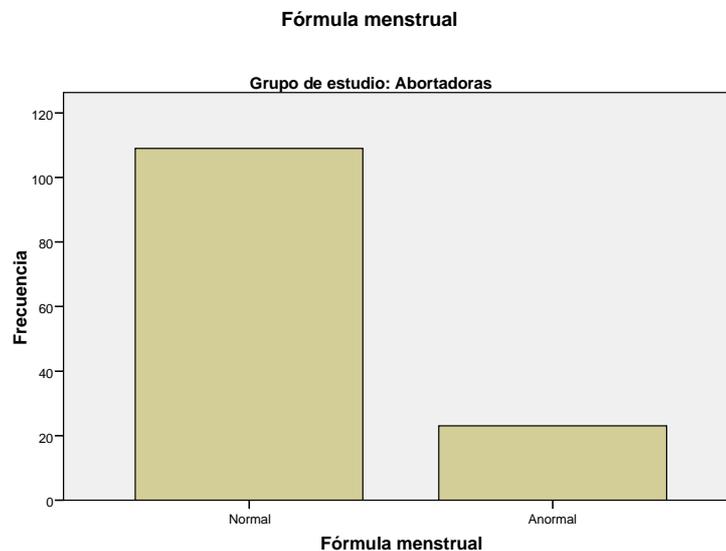
El 31,8 % de las mujeres que padecieron aborto espontáneo presentaban sobrepeso y algo más del 9 % eran obesas según el índice de Quetelet, no encontrándose casos de bajo peso.

### **4.1.8 Fórmula menstrual**

Por fórmula menstrual se conoce al cociente entre la duración de la menstruación y la duración del ciclo, medidos en días.

El 82,6% de las abortadoras presentaban un patrón menstrual normal en el año previo al momento de la observación, caracterizado por ciclos de entre 21 y 35 días, con sangrados cuya duración oscilaba entre los 3 y 7 días.

Entre las pacientes cuya fórmula menstrual era anormal (n=23), la mayoría (n=19, que representa el 82,60% del total) presentaban ciclos de larga duración (oligomenorrea). Dicha anomalía puede ser considerada como un reflejo de trastornos ovulatorios subyacentes.



### **4.1.9 Antecedentes de cirugía uterina previa al embarazo estudiado**

La mayoría de las pacientes abortadoras (70,5%) no tenía antecedentes de cirugía previa sobre el útero.

Entre aquellas que habían sido sometidas a alguna intervención quirúrgica, el procedimiento realizado más frecuente fue el legrado (generalmente asociado a la evacuación de un aborto previo), seguido por la cesárea.

#### Cirugía uterina previa <sup>a</sup>

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	93	70,5
	Extirpación de septo uterino	1	,8
	Extirpación de pólipo endometrial	1	,8
	Extirpación de mioma	2	1,5
	Cesárea	7	5,3
	Legrado	28	21,2
	Total	132	100,0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

#### 4.1.10 Intervención quirúrgica durante la actual gestación

Sólo dos pacientes (1,5% del total) precisaron intervención quirúrgica durante la gestación objeto de estudio. Una fue sometida a cerclaje cervical por incompetencia de cuello y otra a apendicectomía terapéutica por cuadro de apendicitis aguda.

#### 4.1.11 Historia reproductiva

Dentro de este capítulo serán consideradas cinco variables, a continuación expuestas:

##### 4.1.11.1 Número de embarazos previos

En las siguientes ilustraciones se resume alguna información descriptiva de dicha variable.

Los estadísticos descriptivos para la misma fueron:

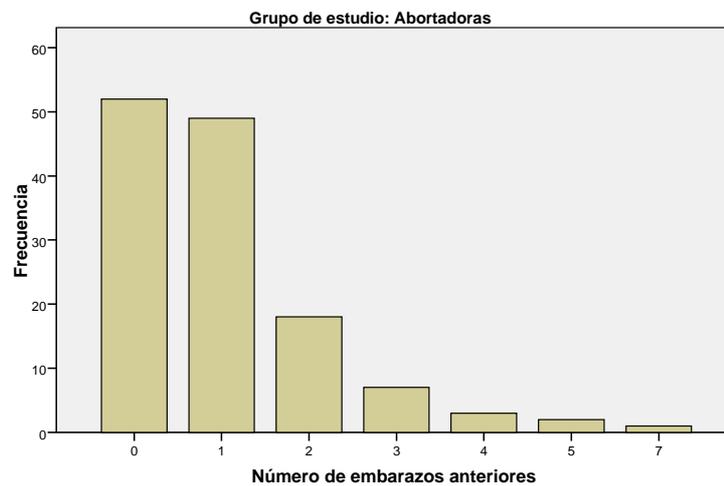
- Media: 1,02
- Mediana: 1
- Moda: 0
- Desviación típica: 1,214

**Número de embarazos anteriores<sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	52	39,4	39,4	39,4
	1	49	37,1	37,1	76,5
	2	18	13,6	13,6	90,2
	3	7	5,3	5,3	95,5
	4	3	2,3	2,3	97,7
	5	2	1,5	1,5	99,2
	7	1	,8	,8	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Número de embarazos anteriores**



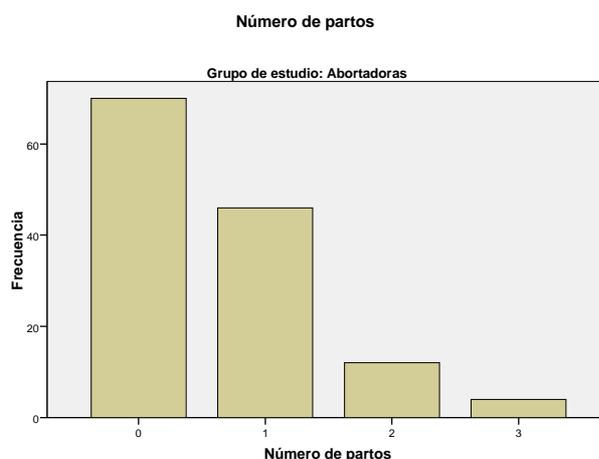
**4.1.11.2 Partos previos**

El 47% de las abortadoras tuvieron al menos un parto previo. En las ilustraciones que siguen se resumen los principales estadísticos descriptivos de la variable analizada.

**Número de partos<sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	70	53,0	53,0	53,0
	1	46	34,8	34,8	87,9
	2	12	9,1	9,1	97,0
	3	4	3,0	3,0	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

a. Grupo de estudio = Abortadoras



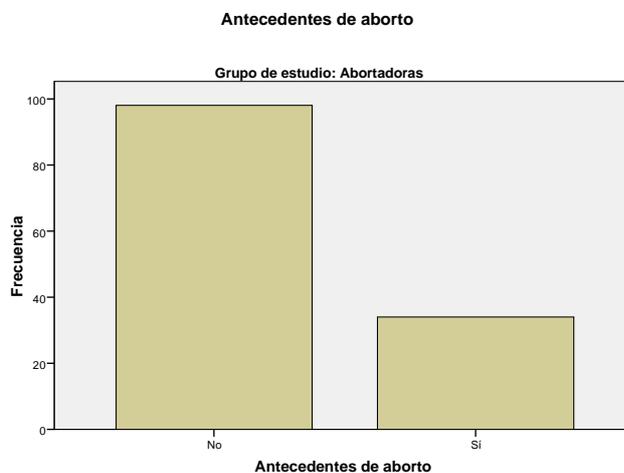
El 6,1% padeció parto prematuro, no encontrándose ningún caso de prematuridad iterativa.

#### 4.1.11.3 Antecedentes de embarazo ectópico y molar

Se encontró el antecedente de embarazo ectópico en dos pacientes abortadoras (1,5% del total), no existiendo casos de embarazo molar previo.

#### 4.1.11.4 Antecedentes de aborto

El 23,5% de las pacientes abortadoras contaba entre sus antecedentes obstétricos con al menos un aborto anterior.



RESULTADOS

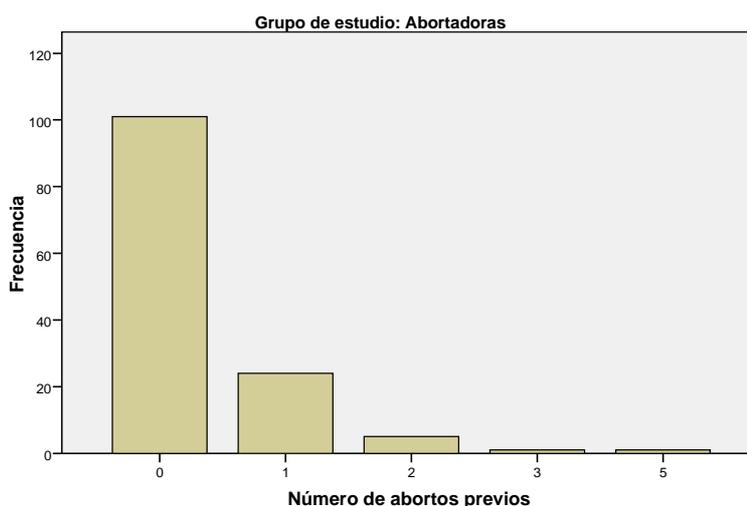
El 18,2 % tenían el antecedente un aborto anterior. Con menor frecuencia se encontraban mujeres que padecieron dos (3,8%) o más abortos (1,6%) previamente al estudiado.

**Número de abortos previos <sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	101	76,5	76,5	76,5
	1	24	18,2	18,2	94,7
	2	5	3,8	3,8	98,5
	3	1	,8	,8	99,2
	5	1	,8	,8	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Número de abortos previos**



Pero no todos estos casos de aborto previo correspondían a abortos espontáneos. Hubo interrupciones voluntarias de embarazo (IVE) en el 3,8% de pacientes abortadoras, encontrándose incluso un caso de interrupción voluntaria de repetición. En ninguno de ellos la interrupción fue motivada por una anomalía fetal.

**Número de abortos previos IVE <sup>a</sup>**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	127	96,2	96,2	96,2
	1	4	3,0	3,0	99,2
	2	1	,8	,8	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

a. Grupo de estudio = Abortadoras

#### 4.1.11.5 Edad gestacional en la cual acontecieron los abortos espontáneos previos

En las tablas que siguen se resumen los estadísticos descriptivos de la variable *edad gestacional en la que ocurrieron los abortos previos*, para las mujeres estudiadas por aborto. Las edades gestacionales medias oscilaban entre las 6,50 y las 10,33 semanas, con medianas y modas en todos los casos inferiores a las 12 semanas (aborto precoz).

**Estadísticos<sup>b</sup>**

		Edad gestacional aborto espontáneo 1 (semanas)	Edad gestacional aborto espontáneo 2 (semanas)	Edad gestacional aborto espontáneo 3 (semanas)	Edad gestacional aborto espontáneo 4 (semanas)	Edad gestacional aborto espontáneo 5 (semanas)
N	Válidos	30	6	3	2	2
	Perdidos	102	126	129	130	130
Media		9,03	10,33	6,67	9,00	6,50
Mediana		8,00	10,00	6,00	9,00	6,50
Moda		7 <sup>a</sup>	10	5 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>
Desv. típ.		3,489	4,761	2,082	4,243	,707

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

b. Grupo de estudio = Abortadoras

En las siguientes tablas de contingencia se resumen los datos correspondientes a los antecedentes reproductivos de las pacientes abortadoras:

**Tabla de contingencia Número de abortos previos \* Número de partos <sup>a</sup>**

			Número de partos				Total
			0	1	2	3	
Número de abortos previos	0	Recuento	55	36	7	3	101
		% del total	41,7%	27,3%	5,3%	2,3%	76,5%
	1	Recuento	13	7	4	0	24
		% del total	9,8%	5,3%	3,0%	,0%	18,2%
	2	Recuento	2	1	1	1	5
		% del total	1,5%	,8%	,8%	,8%	3,8%
	3	Recuento	0	1	0	0	1
		% del total	,0%	,8%	,0%	,0%	,8%
	5	Recuento	0	1	0	0	1
		% del total	,0%	,8%	,0%	,0%	,8%
Total		Recuento	70	46	12	4	132
		% del total	53,0%	34,8%	9,1%	3,0%	100,0%

a. Grupo de estudio = Abortadoras

RESULTADOS

**Tabla de contingencia Número de abortos previos \* Número de partos prematuros**

			Número de partos prematuros		Total
			0	1	
Número de abortos previos	0	Recuento	96	5	101
		% del total	72,7%	3,8%	76,5%
	1	Recuento	23	1	24
		% del total	17,4%	,8%	18,2%
	2	Recuento	5	0	5
		% del total	3,8%	,0%	3,8%
	3	Recuento	0	1	1
		% del total	,0%	,8%	,8%
	5	Recuento	0	1	1
		% del total	,0%	,8%	,8%
Total	Recuento	124	8	132	
	% del total	93,9%	6,1%	100,0%	

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Tabla de contingencia Número de abortos previos \* Antecedentes de embarazo ectópico**

			Antecedentes de embarazo ectópico		Total
			No	Si	
Número de abortos previos	0	Recuento	100	1	101
		% del total	75,8%	,8%	76,5%
	1	Recuento	24	0	24
		% del total	18,2%	,0%	18,2%
	2	Recuento	5	0	5
		% del total	3,8%	,0%	3,8%
	3	Recuento	0	1	1
		% del total	,0%	,8%	,8%
	5	Recuento	1	0	1
		% del total	,8%	,0%	,8%
Total	Recuento	130	2	132	
	% del total	98,5%	1,5%	100,0%	

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Tabla de contingencia Número de abortos previos \* Antecedentes de embarazo molar**

			Antecedentes de embarazo molar		Total
			No	Si	
Número de abortos previos	0	Recuento	101		101
		% del total	76,5%		76,5%
	1	Recuento	24		24
		% del total	18,2%		18,2%
	2	Recuento	5		5
		% del total	3,8%		3,8%
	3	Recuento	1		1
		% del total	,8%		,8%
	5	Recuento	1		1
		% del total	,8%		,8%
Total	Recuento	132		132	
	% del total	100,0%		100,0%	

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Tabla de contingencia Número de abortos previos IVE \* Número de partos**

			Número de partos				Total
			0	1	2	3	
Número de abortos previos IVE	0	Recuento	67	45	11	4	127
		% del total	50,8%	34,1%	8,3%	3,0%	96,2%
	1	Recuento	3	0	1	0	4
		% del total	2,3%	,0%	,8%	,0%	3,0%
	2	Recuento	0	1	0	0	1
		% del total	,0%	,8%	,0%	,0%	,8%
Total		Recuento	70	46	12	4	132
		% del total	53,0%	34,8%	9,1%	3,0%	100,0%

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Tabla de contingencia Número de abortos previos IVE \* Número de partos prematuros**

			Número de partos prematuros		Total
			0	1	
Número de abortos previos IVE	0	Recuento	119	8	127
		% del total	90,2%	6,1%	96,2%
	1	Recuento	4	0	4
		% del total	3,0%	,0%	3,0%
	2	Recuento	1	0	1
		% del total	,8%	,0%	,8%
Total		Recuento	124	8	132
		% del total	93,9%	6,1%	100,0%

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Tabla de contingencia Número de abortos previos IVE \* Antecedentes de embarazo ectópico**

			Antecedentes de embarazo ectópico		Total
			No	Sí	
Número de abortos previos IVE	0	Recuento	125	2	127
		% del total	94,7%	1,5%	96,2%
	1	Recuento	4	0	4
		% del total	3,0%	,0%	3,0%
	2	Recuento	1	0	1
		% del total	,8%	,0%	,8%
Total		Recuento	130	2	132
		% del total	98,5%	1,5%	100,0%

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Tabla de contingencia Número de abortos previos<sup>a</sup> IVE \*  
Antecedentes de embarazo molar**

			Antecedentes de embarazo molar	
			No	Total
Número de abortos previos IVE	0	Recuento	127	127
		% del total	96,2%	96,2%
	1	Recuento	4	4
		% del total	3,0%	3,0%
	2	Recuento	1	1
		% del total	,8%	,8%
Total	Recuento	132	132	
	% del total	100,0%	100,0%	

a. Grupo de estudio = Abortadoras

#### **4.1.12 Consanguinidad entre los miembros de la pareja**

Pudo ser estudiada en 131 parejas de las 132 posibles, debido a que la identidad de un individuo era desconocida, por pertenecer este dato a un donante anónimo de semen (paciente sometida a inseminación artificial de donante).

Se encontraron 7 casos de consanguinidad, lo que supone que un 5,3% de las parejas estaban constituidas por sujetos emparentados (hasta un tercer grado de consanguinidad).

#### **4.1.13 Modo por el que se consiguió el embarazo estudiado**

El 96,96% de los embarazos se produjeron espontáneamente. En sólo 4 de los 132 casos la gestación aconteció tras someterse la paciente a técnicas de reproducción asistida. Estos cuatro casos correspondieron a: dos casos de inseminación artificial intrauterina (una conyugal y otra de donante), un embarazo espontáneo, previa estimulación de ovulación con citrato de clomifeno y una Fecundación In Vitro con ovocitos de la propia paciente.

#### **4.1.14 Planificación del embarazo actual**

El 63,6% de los embarazos que acabaron en aborto espontáneo fueron planificados por la pareja.

#### 4.1.15 Utilización de suplementos de yodo y folatos preconceptionales

A pesar de que un alto porcentaje de las parejas habían planificado su embarazo, sólo el 12,1% seguían tratamiento preconcepcional con yodo y folatos en el momento de quedar gestante, como actualmente recomiendan las diversas sociedades científicas. El 18,9% consumían folatos exclusivamente y menos del 1% yodo únicamente. Sin embargo, el 68,2% no tomaban ninguno de los suplementos recomendados.

Estos datos ponen de manifiesto un deficiente tratamiento profiláctico preconcepcional en la población de abortadoras, aunque los porcentajes de quimioprofilaxis alcanzados resultan muy superiores a los comunicados por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, que en 2006 cifraba en un 4,5% la tasa de embarazadas españolas que seguían las recomendaciones relativas a la quimioprevención preconcepcional de defectos congénitos.

#### 4.1.16 Uso de métodos anticonceptivos en el año previo al embarazo estudiado

El 72% de las parejas habían utilizado algún método anticonceptivo en el año previo a la consecución de la gestación malograda que fue objeto de estudio. Entre ellas, el método anticonceptivo más extendido fue el preservativo masculino (65,3% de las parejas que utilizaron anticoncepción), seguido de la anticoncepción hormonal oral (31,6%) y el coitus interruptus (16,8%). De estas parejas, 25 (el 26,315%) utilizaron más de un método anticonceptivo en el último año, simultáneamente o de modo secuencial, por insatisfacción con el método previo.

En la siguiente tabla se resumen los estadísticos descriptivos relativos a su tiempo de uso en el último año, medido en meses:

Estadísticos

	N		Media	Desv. tip.	Mínimo	Máximo
	Válidos	Perdidos				
Meses que utilizó DIU en el año previo al embarazo	2	93	3,50	3,536	1	6
Meses que utilizó anillo vaginal en el año previo al embarazo	2	93	4,00	2,828	2	6
Meses que utilizó parche anticonceptivo en el año previo al embarazo	4	91	6,25	2,062	4	8
Meses que utilizó píldoras anticonceptivas en el año previo al embarazo	30	65	5,00	3,173	1	12
Meses que utilizó implantes anticonceptivos en el año previo al embarazo	2	93	6,50	4,950	3	10
Meses que utilizó preservativo masculino en el año previo al embarazo	62	33	7,35	3,194	1	12
Meses que utilizó preservativo femenino en el año previo al embarazo	0	95				
Meses que utilizó esponjas vaginales en el año previo al embarazo	0	95				
Meses que utilizó capuchón cervical en el año previo al embarazo	0	95				
Meses que utilizó espermicidas en el año previo al embarazo	0	95				
Meses que utilizó marcha atrás en el año previo al embarazo	16	79	8,38	3,181	3	12
Meses que utilizó métodos naturales en el año previo al embarazo	2	93	7,50	3,536	5	10

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Los métodos más frecuentemente empleados destacaron a su vez por ser mantenidos en cuanto a su tiempo de uso. Probablemente la interrelación existente entre ambas circunstancias no sea sino el reflejo de la buena efectividad y tolerancia de que gozan los referidos contraceptivos entre de las parejas que los emplean.

#### **4.1.17 Fallo en el método anticonceptivo al quedar embarazada**

El 8,3% de las gestaciones estudiadas por finalizar en aborto espontáneo fueron obtenidas como consecuencia de un fallo en la anticoncepción empleada por la pareja. Los métodos involucrados en este fracaso anticonceptivo fueron, por frecuencia, el preservativo masculino (63,6%), el coitus interruptus (27,3%) y el preservativo femenino (9,1%).

#### **4.1.18 Necesidad de atención médica durante la gestación analizada**

De las 132 pacientes estudiadas por aborto espontáneo, 50 (el 37,9%) precisaron atención médica durante su gestación. El motivo más frecuente por el que consultaron fue el sangrado vaginal (lo presentaron el 32,6% de las abortadoras), seguido del dolor abdominal e infecciones a distintos niveles (los padecieron el 7,6 y 1,5% de las pacientes estudiadas por aborto, respectivamente).

El 5,3% de las pacientes abortadoras precisaron ingreso hospitalario (7 casos en total). La mayoría de los encamamientos (n=4) se debieron al sangrado vaginal. Los otros 3 casos correspondían a los de las dos pacientes intervenidas quirúrgicamente durante la gestación (una por apendicitis aguda y otra para cerclaje cervical profiláctico) y el de una embarazada con tiroiditis aguda descompensada.

#### **4.1.19 Amenaza de aborto en la gestación estudiada**

El 34,1% padecieron amenaza de aborto, lo que debe ser considerado una tasa elevada en relación con lo comunicado previamente en la bibliografía. De ellas sólo el 11,1% (5 pacientes en total) recibieron tratamiento farmacológico, que consistió en todos los casos en la administración de suplementos vaginales de progesterona.

Las series más amplias sobre el tema comunican que hasta un 25% de las embarazadas padece amenaza de aborto durante su embarazo, por lo que puede que

la alta tasa de amenaza de aborto encontrada en nuestra serie corresponda en realidad a la expresión clínica de embarazos abocados a su detención más que a una prevalencia elevada de este cuadro.

En relación al tratamiento prescrito en estos casos, conviene recordar aquí que no existen pruebas que apoyen el uso rutinario de progesterona para prevenir el aborto espontáneo en embarazos en el primer trimestre o en la primera mitad del segundo.

#### **4.1.20 Clínica de dolor y/o sangrado en el momento del diagnóstico de aborto espontáneo**

La clínica más frecuentemente manifestada por las pacientes abortadoras fue el sangrado, presente en el 74,2% de pacientes. El dolor, en cambio, sólo fue referido por un 34,8% de los casos.

#### **4.1.21 Tipo de aborto**

Como muestra la tabla que sigue, el tipo de aborto más frecuente en la muestra analizada fue el “retenido sintomático”, que afectó a casi la mitad de las pacientes.

Más del 70% de los casos fueron retenidos, realizándose su diagnóstico mediante ecografía.

La amplia disponibilidad de equipos de ultrasonido y uso rutinario en el control médico de la gestación, así como la amplia conciencia social en torno a lo trascendente del control obstétrico desde fases tempranas del embarazo justifican estos hallazgos.

**Tipo de aborto<sup>a</sup>**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos Retenido asintomático	31	23,5
Retenido sintomático	62	47,0
En curso	10	7,6
Completo	2	1,5
Incompleto	26	19,7
Inevitable	1	,8
Total	132	100,0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

RESULTADOS

Atendiendo a la clasificación de los abortos según su edad gestacional, la mayoría de los casos estudiados correspondieron a abortos precoces, concentrándose casi la mitad de las observaciones entre las 8 y las 10 semanas de gestación. En cualquier caso, no debe pasar inadvertido el hecho de que un 23,5% de los abortos fueron diagnosticados de un modo incidental, tras someter a gestantes asintomáticas a ecografía (abortos retenidos asintomáticos).

En la tabla que sigue se resume la información relativa a la edad gestacional a la cual acontecieron los casos de aborto espontáneo estudiados:

**Edad gestacional a la que se produjo el aborto**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	4	1	,4	,8	,8
	5	3	1,1	2,3	3,0
	6	17	6,4	12,9	15,9
	7	11	4,2	8,3	24,2
	8	18	6,8	13,6	37,9
	9	26	9,8	19,7	57,6
	10	21	7,9	15,9	73,5
	11	9	3,4	6,8	80,3
	12	12	4,5	9,1	89,4
	13	4	1,5	3,0	92,4
	14	3	1,1	2,3	94,7
	15	2	,8	1,5	96,2
	16	2	,8	1,5	97,7
	17	1	,4	,8	98,5
	19	2	,8	1,5	100,0
	Total	132	49,8	100,0	
Perdidos	Sistema	133	50,2		
Total		265	100,0		

Un aspecto reseñable en relación con la edad gestacional a la cual acontecieron los abortos es su aparente paralelismo con la edad de las mujeres que los sufrieron:

**Cubos OLAP**

	Edad a la que se produjo el aborto						
	Intervalo de edad de la paciente (años)						Total
	12-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	
N	4	13	30	46	27	12	132
Media	7,75	8,77	9,47	9,33	9,19	11,17	9,39
Desv. típ.	2,500	2,522	2,145	2,929	2,842	3,380	2,771
% del total de N	3,0%	9,8%	22,7%	34,8%	20,5%	9,1%	100,0%
Mediana	7,50	8,00	9,00	9,00	9,00	10,00	9,00
Mediana agrupada	7,50	8,50	9,29	9,00	9,00	10,00	9,13
Error típ. de la media	1,250	,699	,392	,432	,547	,976	,241
Mínimo	5	6	6	4	6	7	4
Máximo	11	13	15	19	19	17	19
Rango	6	7	9	15	13	10	15
Curtosis	,928	-,837	1,156	1,268	4,417	-,747	1,468
Error típ. de la curtosis	2,619	1,191	,833	,688	,872	1,232	,419
Asimetría	,560	,491	,891	,723	1,632	,811	,948
Error típ. de la asimetría	1,014	,616	,427	,350	,448	,637	,211

#### **4.1.22 Meses transcurridos entre la gestación objeto de estudio y el embarazo anterior**

Hubo 82 pacientes que contaban entre sus antecedentes obstétricos con al menos un embarazo previo. El tiempo medio transcurrido entre la gestación analizada y la inmediatamente anterior, medido en meses, fue de 37,70. La mediana fue de 23 meses y la desviación típica 34,411 meses.

#### **4.1.23 Sometimiento a técnicas invasivas de diagnóstico prenatal**

Ninguna paciente de los casos estudiados presentaba el antecedente de haber sido sometida a técnicas invasivas para el diagnóstico prenatal de anomalías embrio-fetales.

#### **4.1.24 Patología materna durante la gestación estudiada**

En este apartado se recogió la patología cuyo diagnóstico tuvo lugar durante el embarazo objeto de estudio. La patología materna diagnosticada previamente al establecimiento de la gestación estudiada, ha sido objeto de análisis en el apartado 27 del presente capítulo.

El 74,26 % de las pacientes abortadoras no padeció enfermedad alguna durante el embarazo estudiado. Entre aquellas mujeres que sí presentaban patología, no hubo ningún caso en el cual se encontrara más de una.

De entre las que presentaron patología diagnosticada, el cuadro más prevalente fue el hipotiroidismo, con 9 pacientes afectas (6,81% del total de abortadoras). La segunda patología en frecuencia fue el hipertiroidismo, que afectaba al 2,27% de las abortadoras.

Especial relevancia adquieren también en la muestra estudiada los trastornos del metabolismo hidrogenado (Diabetes Mellitus e Intolerancia a Hidratos de carbono). Su frecuencia y potencial influencia, tanto en el curso del embarazo como en la propia salud de la mujer y su hijo, así como el hecho de que el diagnóstico aconteciera en todos los casos de un modo incidental hacen que esta patología resulte uno de los elementos más reseñables en el estudio del aborto espontáneo realizado en nuestro medio.

En la tabla siguiente se resumen los casos de patología materna diagnosticada durante el curso de la gestación estudiada. Deberá tenerse en consideración sobre

## RESULTADOS

este particular que el tiempo de evolución de los embarazos estudiados (edad gestacional) fue variable, oscilando entre las 4 y las 19 semanas. Dicha circunstancia hace posible que existan casos de patología que hayan pasado inadvertidos:

<b>PATOLOGÍA</b>	<b>Nº CASOS</b>	<b>PREVALENCIA</b>
Hipotiroidismo	9	6,81%
Hipertiroidismo	3	2,27%
Infección urinaria	2	1,51%
Diabetes Mellitus	2	1,51%
Intolerancia a hidratos de carbono	2	1,51%
Absceso subcutáneo	1	0,75%
Amigdalitis aguda	1	0,75%
Anemia	1	0,75%
Ansiedad	1	0,75%
Artritis reumatoide	1	0,75%
Catarro	1	0,75%
Cefalea	1	0,75%
Depresión	1	0,75%
Epilepsia	1	0,75%
Flemón dentario	1	0,75%
Hiperémesis gravídica	1	0,75%
Hipotensión arterial	1	0,75%
Migraña	1	0,75%
Gastroenteritis	1	0,75%
Vértigo	1	0,75%
Flebitis superficial	1	0,75%

La disfunción tiroidea fue, por tanto, la patología médica más prevalente en la población abortadora. Afectó al 9,08% de mujeres, siendo más tres veces más frecuente la hipofunción que la hiperfunción. En cualquier caso, la mayoría de los diagnósticos (11 de los 12) correspondían a hipo e hipertiroidismos subclínicos (niveles plasmáticos normales de T4 libre, con TSH fuera de rangos normales).

En la muestra estudiada, la prevalencia de enfermedad tiroidea subclínica resultó superior a la estimada para la población general (calculada en un 5% para el hipotiroidismo y un 2% para el hipertiroidismo).

En 5 de los 12 casos se encontraron títulos de anticuerpos antitiroideos elevados (antitiroglobulina y antiTPO/microsomales). En todos ellos se encontraban presentes ambos tipos de anticuerpos, correspondiendo las observaciones a pacientes diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico. Los valores de TSH en estas pacientes oscilaban entre 5,12 y 11,46 microU/ml (en 3 de los 5 casos los valores de TSH

fueron superiores a 10 microU/ml). Igualmente, pudo detectarse la presencia de anticuerpos antitiroideos en 18 pacientes abortadoras, cuyas determinaciones de TSH y T4 resultaron comprendidas dentro de los rangos normales (suponían un 13,63% del total). En dos de estos casos únicamente se encontraron elevados los títulos de anticuerpos antiTPO/microsomales, mientras que en el resto (n=16) tanto éstos como los anticuerpos antitiroglobulina pudieron ser identificados.

La frecuencia poblacional de autoinmunidad en mujeres eutiroideas de edad fértil se estima en base a la incidencia de anticuerpos para tiroperoxidasa y tiroglobulina. Las series más amplias<sup>25,94</sup> la calculan en torno al 11-13 %, valor en consonancia con lo obtenido en nuestra serie, donde la tasa se sitúa en el 13,63%.

Podemos afirmar en base a los resultados obtenidos, que existe una alta prevalencia de disfunción tiroidea en la muestra estudiada, mayor a la comunicada por estudios previos de nuestro medio y particularmente evidente en lo que a patología disfuncional subclínica se refiere. El hecho de que Andalucía, y en particular Jaén<sup>372</sup>, haya sido una de las regiones con endemia de bocio podría justificar buena parte de estos hallazgos. Otro factor posiblemente involucrado en la perpetuación esta endemia es la insuficiente quimioprofilaxis con yoduro potásico a la población gestante. Dicha circunstancia ha sido objeto de discusión en el apartado 16 del presente capítulo.

#### **4.1.25 Fiebre**

Se encontraron 6 casos de pacientes que habían presentado fiebre termometrada durante la gestación objeto de estudio (el 4,5% del total de abortadoras). Otras 3 manifestaron haber padecido sensación distérmica, pero no llegaron a confirmar la fiebre al no determinar la temperatura corporal en ese momento.

#### **4.1.26 Patología materna conocida previamente a la gestación**

En la tabla que aparece al final del presente apartado se resumen los antecedentes patológicos conocidos para el grupo de abortadoras, en lo relativo a su tipo y frecuencia.

El 87,88% de las pacientes no presentaban patología alguna conocida. Entre los casos con enfermedad previa acreditada, el cuadro más frecuente fue el hipotiroidismo, con 5 pacientes afectas (3,78% de las abortadoras).

No hubo pacientes que presentaran más de una patología.

Patología	Nº casos	% de abortadoras afectas
Hipotiroidismo	5	3,78%
Anemia	1	0,75%
Ansiedad	1	0,75%
Artritis reumatoide	1	0,75%
Depresión	1	0,75%
Epilepsia	1	0,75%
Hipertensión arterial	1	0,75%
Hipertiroidismo	1	0,75%
Migraña	1	0,75%
Síndrome de Gilbert	1	0,75%
Wolf-Parkinson-White	1	0,75%
Hipercolesterolemia	1	0,75%

#### **4.1.27 Consumo de fármacos**

Como se señaló en el apartado de “material y métodos”, en este capítulo y bajo la denominación de “consumo de fármacos”, se recoge el empleo por parte de las abortadoras de medicamentos (con o sin prescripción médica), suplementos polivitamínicos y preparados comerciales de origen natural.

El 12,9% de las abortadoras manifestaban consumir fármacos habitualmente, fuera del periodo de embarazo. Un 1,5% empleaba tetrazepam de modo habitual (fármaco de categoría D según la FDA), mientras que el 0,8% consumía habitualmente paracetamol, lactulosa, ibuprofeno y naproxeno (fármacos de categoría B/D según la FDA, a excepción de los dos primeros, incluidos dentro del grupo B).

##### **4.1.27.1 Consumo de fármacos desde la penúltima regla previa al embarazo estudiado**

Respecto al consumo de fármacos en el periodo que abarcaba desde el ciclo menstrual inmediatamente precedente al embarazo estudiado y el momento de la observación, el 18,9% de las abortadoras habían estado expuestas a paracetamol e ibuprofeno. El 6,8% habían consumido metamizol magnésico y naproxeno y el 2,3% tetrazepam, mientras que un 1,5% recibieron tratamiento farmacológico con suplementos de vitamina C y diazepam.

Diazepam y tetrazepam son fármacos incluidos en las categorías C y D de la clasificación FDA respectivamente, mientras que naproxeno e ibuprofeno pertenecen a la categoría B, si bien los laboratorios fabricantes los incluyen en su ficha técnica como fármacos de categoría D, cuando son utilizados en el tercer trimestre.

Respecto al metamizol, no se encuentra incluido dentro de ninguna categoría de la FDA, siendo desaconsejado su empleo durante el embarazo en las respectivas fichas técnicas de los fabricantes.

#### **4.1.27.2 Consumo de fármacos durante el embarazo**

El 81,06% de las abortadoras consumió algún fármaco durante el embarazo estudiado, incluyendo dentro de este consumo la profilaxis prenatal recomendada con suplementos de yoduro potásico y folatos, los suplementos polivitamínicos y cualquier tipo de preparado comercial de origen natural o sintético comercializado como terapia o prevención de alguna patología. Si se excluye como consumo de fármacos la terapia profiláctica prenatal con yodo y/o folatos, el porcentaje de abortadoras que empleó algún preparado farmacológico durante el embarazo disminuye hasta el 31,81%. De ellas, el 76,19% consumió un fármaco durante el embarazo (24,24% del total de abortadoras), el 21,42% dos (6,81% del total de abortadoras) y el 2,38% tres (0,75% del total de abortadoras).

Dentro del grupo de pacientes que utilizaron fármacos (n=42), tres casos (el 7,42%) utilizaron complementos polivitamínicos específicamente comercializados para la suplementación en embarazadas. En dos de estos tres casos este consumo vino acompañado del empleo de otros fármacos (doxilamina en un caso y FSH y LH en otro).

Respecto al consumo de productos naturales, igualmente tres pacientes manifestaron haberlos utilizado durante la gestación (una de ellas consumió extracto de alcachofera, otra un preparado laxante formulado a base de mucus vesiculosus, cáscara sagrada y frángula y la tercera un compuesto cuya composición no pudo ser determinada). Ninguna de ellas asoció consumo de otro fármaco durante la gestación, una vez excluidos los suplementos de yoduro potásico y ácido fólico.

El 79,5% de las abortadoras había empleado los suplementos recomendados de folatos durante el embarazo. Para el yoduro potásico, las tasas de cumplimiento fueron algo menores, alcanzando el 60,6%. Estos datos sugieren la existencia de un plan de atención prenatal con resultados probablemente aceptables en términos poblacionales, pero en cualquier caso mejorables, particularmente en lo relativo a la suplementación con yodo. El

## RESULTADOS

hecho de que la suplementación con yoduro potásico haya sido introducida recientemente podría justificar en parte estos resultados.

Fuera del consumo de estos suplementos recomendados, algunas abortadoras utilizaron fármacos en el contexto de una patología subsidiaria de tratamiento médico. Incluso hubo pacientes sometidas a tratamiento farmacológico crónico.

El 14,4% de las abortadoras había empleado paracetamol durante el embarazo, el 6,1% ibuprofeno, el 3,78% progesterona y tiroxina, el 3,03% amoxicilina y el 1,5% FSH, LH, ácido acetilsalicílico, ácido clavulánico, metamizol y tetrazepam. Con menor frecuencia (el 0,75% de las abortadoras), las pacientes realizaron tratamientos farmacológicos con:

- Fármacos de categoría A (según la FDA): vitamina C, sulfato ferroso y tiroxina.
- Fármacos de categoría B (según la FDA): amilorida, doxilamina, sertralina, ranitidina, fluoxetina, hierro proteínsuccinilato, almagato, naproxeno y dexketoprofeno.
- Fármacos de categoría C (según la FDA): fluticasona, topiramato, diacepam, sulpirida, lactulosa.
- Fármacos de categoría D (según la FDA): captopril, hidroclorotiazida, vitamina B12, lorazepam, alprazolam y acetato de medroxiprogesterona.
- Fármacos de categoría X (según la FDA): meti ergometrína.
- Fármacos de riesgo no clasificado para la FDA: ebastina y metamizol. Respecto a la primera, no se dispone de información en relación al riesgo fetal, dada la escasa experiencia en su empleo durante el embarazo.

En cuanto a los fármacos más frecuentemente consumidos, la clasificación de riesgo FDA incluye el paracetamol como un fármaco de categoría B, igual que ocurre para los casos de ibuprofeno, amoxicilina, ácido clavulánico y progesterona. La tiroxina, por su parte, es un fármaco de categoría A, el ácido acetilsalicílico un categoría C, el tetrazepam pertenece al grupo D y tanto FSH como LH son considerados fármacos de categoría X (formalmente contraindicados en el embarazo). Finalmente, y en lo que respecta al metamizol, no se encuentra incluido dentro de ninguna categoría FDA, pero su empleo durante el embarazo se desaconseja en la ficha técnicas de los laboratorios fabricantes.

Por tanto, el 2,27% de las abortadoras utilizó fármacos contraindicados en la gestación, mientras que el 7,57% se expusieron a fármacos de categoría C (aquellos con una clara evidencia de riesgo teratogénico, aunque con beneficios que pueden hacerlos aceptables a pesar del riesgo que comporta su uso durante el embarazo) el 7,57%.

La amplia variabilidad existente en la bibliografía sobre el consumo de fármacos durante el embarazo hace difícil ponderar el valor específico de los resultados previamente reseñados. En general, el patrón de consumo de fármacos en el embarazo puede considerarse concordante con los datos publicados en las más recientes series nacionales y europeas, que comunican tasas de exposición a medicamentos durante el embarazo<sup>214,215,217,218,219,220</sup> de entre el 44,2 y el 99,5% de las mujeres embarazadas.

En el año 2005, un estudio realizado en nuestro país sobre la utilización de fármacos en el embarazo encontró que solamente el 7% de las embarazadas se encontraban exentas del consumo de medicamentos durante la gestación, mientras que el 55% tomaban fármacos durante el primer trimestre. Los más frecuentemente utilizados fueron antieméticos, antiácidos, antimicrobianos, tranquilizantes, diuréticos, analgésicos y corticoides, además de los suplementos vitamínicos y minerales<sup>221</sup>. En la serie objeto de estudio, casi el 20% de las gestantes no estuvieron expuestas a fármacos. Entre las que sí lo estuvieron, los fármacos más frecuentemente consumidos fueron: suplementos de ácido fólico y yoduro potásico, paracetamol, ibuprofeno, progesterona, tiroxina, amoxicilina, FSH, LH, ácido acetilsalicílico, ácido clavulánico, metamizol y tetrazepam.

El 6,06% de las abortadoras estuvieron expuestas a fármacos de categoría D en la clasificación de la FDA, el 7,57 % a fármacos de categoría C y un 2,27% a medicamentos categoría X. Estas tasas resultan inferiores a las comunicadas previamente en la literatura, basadas en extensas series nacionales de países europeos. Un estudio francés del año 2000 encontró que el 59% de las mujeres embarazadas habían recibido tratamiento con medicamentos clasificados en la categoría D de la FDA durante su gestación<sup>218</sup>. Tasas menores se alcanzaron en estos mismos años en la población danesa, donde el 26,6% de las embarazadas habían sido sometidas a tratamientos farmacológicos con sustancias potencialmente dañinas para el feto<sup>228</sup>.

El consumo de fármacos de las categorías C y D fue, por tanto, sensiblemente menor en la serie estudiada. Igual ocurrió para el empleo de medicamentos no categorizados dentro de la clasificación FDA (1,5% vs 28,7%-78,9%). En cambio, existió una mayor tasa para el consumo de fármacos de categoría X (2,27% vs 1,6%)<sup>218,228</sup>.

La extendida tendencia entre obstetras y médicos generalistas para prescribir fármacos a la embarazada según los criterios de riesgo definidos por la FDA pueden justificar en parte los resultados obtenidos. En cualquier caso, conviene no dejar de lado el hecho de que los embarazos quedaran interrumpidos precozmente por un aborto espontáneo, lo que podría condicionar tanto la tasa total de exposición a fármacos como el propio patrón de consumo de los mismos.

#### **4.1.27.3 Justificación de la prescripción en los fármacos consumidos**

La mayoría de las abortadoras (79,5%) consumieron fármacos como profilaxis de los defectos del tubo neural y el hipotiroidismo neonatal. Entre el resto de indicaciones, destacan por orden de frecuencia los siguientes motivos de prescripción:

- Analgesia. El 23,5% de las abortadoras consumieron fármacos para tratar el dolor.
- Infecciones de diverso tipo (4,6%).
- Hipotiroidismo, depresión, anemia y pirosis (1,5%).
- Hipertiroidismo, hipertensión arterial, amenaza de aborto, catarro de vías altas, hiperemesis gravídica, epilepsia, vértigo y rinitis (0,8%).

#### **4.1.27.4 Prescriptor de los fármacos consumidos**

El 50,8% de los fármacos consumidos por las abortadoras fueron prescritos por su médico de cabecera. El obstetra fue el segundo prescriptor en orden de frecuencia, con un 35% de las indicaciones, seguido por el matrn (5,1%) y el farmacéutico (0,9%). Aun así, el 8,5% de los fármacos consumidos por estas pacientes fueron resultado de la automedicación.

La justificación al gran volumen de prescripción de Atención Primaria responde al vigente proceso asistencial para el control de la gestación en nuestra área sanitaria, que contempla al médico de cabecera y matrn de área como los principales responsables del control médico del embarazo.

#### **4.1.28 Consumo de tabaco**

Un tercio (33,3%) de las abortadoras se declararon fumadoras habituales, con una media de consumo de 9,66 cigarrillos diarios. Tal proporción se encuentra en consonancia con lo publicado previamente en la bibliografía, dentro de las mayores tasas comunicadas. La mitad de ellas fumaban al menos 7 cigarrillos/día, y el 27,3% sobrepasaban el consumo diario de 10 unidades, no encontrándose ningún caso que sobrepasara los 20 cigarrillos por día.

En las siguientes tablas se resumen los principales estadísticos descriptivos de la presente variable:

**Estadísticos<sup>a</sup>**

		Consumo habitual de tabaco	Cantidad habitual de cigarrillos/día
N	Válidos	132	44
	Perdidos	0	88
Media		,33	9,66
Mediana		,00	7,50
Desv. típ.		,473	6,228
Mínimo		0	1
Máximo		1	20

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Cantidad habitual de cigarrillos/día**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	1	1	,8	2,3	2,3	
	2	3	2,3	6,8	9,1	
	3	2	1,5	4,5	13,6	
	4	2	1,5	4,5	18,2	
	5	6	4,5	13,6	31,8	
	6	4	3,0	9,1	40,9	
	7	4	3,0	9,1	50,0	
	8	1	,8	2,3	52,3	
	9	1	,8	2,3	54,5	
	10	8	6,1	18,2	72,7	
	15	3	2,3	6,8	79,5	
	20	9	6,8	20,5	100,0	
	Total		44	33,3	100,0	
	Perdidos	Sistema	88	66,7		
Total		132	100,0			

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Aparte de las fumadoras habituales, un 2,27% del total de pacientes (3 casos) referían haber fumado ocasionalmente durante el embarazo.

En cualquier caso, resulta probable que exista un sesgo en la medición de ésta variable, pues es frecuente que los individuos observados oculten o infraestiman su consumo real de tabaco.

#### **4.1.29 Consumo de café**

El 39,4% de las pacientes consumían habitualmente café. De ellas el 42,3% sobrepasaban los 200 ml de consumo diario, umbral a partir del cual podría incrementarse el riesgo de aborto espontáneo y teratogenia.

La cantidad media de café consumida por día fue 259,62 ml, con una mediana de 200 ml/día y una desviación típica de 149,193 ml/día.

Aparte de las consumidoras habituales, un 3,7% del total de abortadoras refirieron haber consumido café ocasionalmente durante el embarazo.

#### **4.1.30 Consumo de té**

El 6,1% de las abortadoras consumían habitualmente té, pero su consumo diario no alcanzó en ningún caso la cantidad necesaria para alcanzar los 300 mg diarios de cafeína, nivel a partir del cual podría incrementarse el riesgo de aborto espontáneo y teratogenia.

La cantidad media de té consumida por día fue 312,50 ml, con una mediana de 200 ml/día y una desviación típica de 291,241 ml/día.

Además de las consumidoras habituales, un 1,4% del total de abortadoras refirieron haber consumido té ocasionalmente durante el embarazo.

#### **4.1.31 Consumo de cola**

El 20,5% de las pacientes estudiadas por aborto espontáneo consumían habitualmente bebidas con cola, pero al igual que ocurrió para el consumo de té, en ningún caso la cantidad ingerida alcanzaba la cuantía necesaria para alcanzar los 300 mg diarios de cafeína, nivel a partir del cual podría incrementarse el riesgo de aborto espontáneo y teratogenia.

La cantidad media bebidas con cola consumidas por día fue 440,38 ml, con una mediana de 365 ml/día y una desviación típica de 262,503 ml/día.

Aparte de las consumidoras habituales, un 12% del total de abortadoras refirieron haber consumido bebidas con cola ocasionalmente durante el embarazo.

#### 4.1.32 Consumo de bebidas alcohólicas

El 25% de las pacientes se declaraban consumidoras de alcohol fuera del embarazo (3% habitualmente y 22% ocasionalmente). El hábito persistió durante la gestación en el 6,81% de las abortadoras, siendo la cerveza la bebida más frecuentemente consumida.

En las siguientes tablas se resumen los principales estadísticos descriptivos de la variable “consumo habitual de bebidas alcohólicas durante la gestación”:

CONSUMO “HABITUAL” DE BEBIDAS ALCOHOLICAS EN EL GRUPO DE ABORTADORAS		
Tipo de bebida consumida	Número abortadoras que consumieron	Porcentaje que representan del total de abortadoras
Cerveza	5	3,78 %
Vino	3	2,27 %
Anises/licores destilados	1	0,75 %
Champán	0	0 %
Vermut	0	0 %

Estadísticos<sup>a</sup>

	N		Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
	Válidos	Perdidos					
Consumo de cerveza durante el embarazo	132	0	,04	,00	,192	0	1
Cantidad media de cerveza durante el embarazo (ml/día)	5	127	474,00	400,00	335,976	70	1000
Consumo de vino durante el embarazo	132	0	,03	,00	,172	0	1
Cantidad media de vino durante el embarazo (ml/día)	3	129	242,67	300,00	192,513	28	400
Consumo de champán durante el embarazo	132	0	,00	,00	,000	0	0
Cantidad media de champán durante el embarazo (ml/día)	0	132					
Consumo de vermut durante el embarazo	132	0	,00	,00	,000	0	0
Cantidad media de vermut durante el embarazo (ml/día)	0	132					
Consumo de anises y licores destilados durante el embarazo	132	0	,01	,00	,087	0	1
Cantidad media de anises y licores destilados durante el embarazo (ml/día)	1	131	100,00	100,00		100	100

a. Grupo de estudio = Abortadoras

El 3,78% de las abortadoras (n=5) ingirió cerveza diariamente. El 40% de ellas (n=2) en cantidades superiores a los 400 cc/día.

**Cantidad media de cerveza durante el embarazo (ml/día)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	70	1	,8	20,0	20,0
	400	2	1,5	40,0	60,0
	500	1	,8	20,0	80,0
	1000	1	,8	20,0	100,0
	Total	5	3,8	100,0	
Perdidos	Sistema	127	96,2		
Total		132	100,0		

a. Grupo de estudio = Abortadoras

El vino fue la segunda bebida alcohólica habitual más frecuentemente consumida. Lo ingirieron el 3% de las embarazadas aunque en cantidades nunca superiores a los 400 cc/día.

Se encontró un caso de consumo habitual de destilados.

Aparte del consumo habitual, también hubo pacientes que declararon haber consumido ocasionalmente bebidas alcohólicas durante la gestación: cerveza (el 9,07% del total de abortadoras), anises y licores destilados (el 2,55%), champán (el 0,75%) y vino (el 0,3%).

En cualquier caso, debemos tener presente que existe cierta tendencia a ocultar o “moderar” el consumo real de bebidas alcohólicas cuando el propio individuo estudiado es el encargado de cuantificar la exposición. La amplia conciencia social existente en torno a los riesgos asociados al abuso de alcohol en el embarazo y la estigmatización que éste hábito confiere en la mujer embarazada condicionan un más que probable sesgo de medición.

#### **4.1.33 Consumo de drogas**

Sólo dos pacientes (el 1,5 % de las abortadoras) manifestaron haber consumido drogas durante el embarazo estudiado.

Una de ellas consumió hachís regularmente, en una cantidad que ella misma estimó en torno a los 4 gramos diarios. La otra era consumidora ocasional de marihuana y estimó su consumo total de dicho tóxico a lo largo del embarazo en 10 gramos.

Particularmente aplicables a esta variable resultan las consideraciones previamente expuestas para el consumo de alcohol, tabaco y otros tóxicos socialmente aceptados: probablemente la magnitud real de la exposición sea mayor a la encontrada.

#### **4.1.34 Malformaciones uterinas**

Se encontraron dos casos de útero bicorne y uno de tabique uterino, lo que arroja una tasa de pacientes con malformación uterina del 2,27%. Por otra parte, y como se vio en el capítulo de antecedentes de cirugía uterina previa, existía otro caso de malformación (útero septo), que fue excluido para el presente análisis al haber sido corregido quirúrgicamente previamente al momento del estudio.

#### **4.1.35 Fibromas uterinos**

Se pudo comprobar la presencia de fibroma uterino en 3 pacientes (2,27% del total de abortadoras). En dos de ellas el leiomioma tenía una localización intramural y en el otro submucosa. No se encontraron casos de pacientes con más de un mioma.

#### **4.1.36 Hallazgos ecográficos o bioquímicos sugerentes de anomalía embrio-fetal**

En dos casos (1,51% de abortadoras) se encontró un engrosamiento ecográfico de la translucencia nucal, lo que es considerado como marcador de riesgo de aneuploidías y anomalías cardíacas embriofetales. En cualquier caso, ninguna de las dos pacientes aceptó la realización de técnicas para estudio genético prenatal, por lo que tal sospecha no pudo ser confirmada.

Respecto al cribado bioquímico de aneuploidías, ofrecido sistemáticamente a la población embarazada, ninguna paciente presentó un resultado que hiciera suponer un aumento de riesgo de anomalía cromosómica fetal, aunque tal hecho podría en parte venir justificado por la alta proporción de abortos que acontecieron antes de la 15 semana gestacional, momento en el cual era realizado dicho screening en nuestro centro en el momento del estudio.

#### **4.1.37 Determinaciones de laboratorio**

##### **4.1.37.1 Glucemia**

La glucemia media en las pacientes abortadoras fue 90,6212 mg/dl, con una mediana de 88 mg/dl y una desviación típica de 18,5033 mg/dl.

#### **4.1.37.2 TSH**

La concentración media de TSH en las pacientes abortadoras fue 2,0064 microU/ml, con una mediana de 1,6000 microU/ml y una desviación típica de 1,7329 microU/ml.

#### **4.1.37.3 T3**

La concentración media de T3 libre sérica en las pacientes abortadoras fue 2,8195 pg/ml, con una mediana de 2,8000 pg/ml y una desviación típica de 0,3745 pg/ml.

#### **4.1.37.4 T4**

La concentración media de T4 libre sérica en las pacientes abortadoras fue 0,8261 ng/dl, con una mediana de 0,8000 ng/dl y una desviación típica de 0,1818 ng/dl.

#### **4.1.37.5 Homocisteína**

La concentración media de homocisteína en las pacientes abortadoras fue 7,0992 micromol/l, con una mediana de 6,5200 micromol/l y una desviación típica de 2,4408 micromol/l.

#### **4.1.37.6 Anticardiolipina IgM**

El título medio de Anticardiolipina IgM en las pacientes abortadoras fue 3,1818 U/ml, con una mediana de 2,5000 U/ml y una desviación típica de 2,1248 U/ml.

#### **4.1.37.7 Anticardiolipina IgG**

El título medio de Anticardiolipina IgG en las pacientes abortadoras fue 4,0036 U/ml, con una mediana de 2,7000 U/ml y una desviación típica de 4,1542 U/ml.

#### **4.1.37.8 Antitiroglobulina**

El título medio de Antitiroglobulina en las pacientes abortadoras fue 31,9756 UI/ml, con una mediana de 13 UI/ml y una desviación típica de 84,7483 UI/ml.

#### **4.1.37.9 Anti-TPO/microsomales**

El título medio de AntiTPO/microsomales en las pacientes abortadoras fue 26,8497 UI/ml, con una mediana de 5,6000 UI/ml y una desviación típica de 89,0961 UI/ml.

#### **4.1.37.10 Cobre**

El nivel medio de cobre en las pacientes abortadoras fue 134,1061 microgramos/dl, con una mediana de 128 microgramos/dl y una desviación típica de 33,6956 microgramos/dl.

#### **4.1.37.11 Zinc**

El nivel medio de zinc en las pacientes abortadoras fue 76,8485 microgramos/dl, con una mediana de 78 microgramos/dl y una desviación típica de 20,48514 microgramos/dl.

#### **4.1.37.12 Anticoagulante lúpico**

La determinación resultó positiva en tres pacientes (2,3% de abortadoras). En el control realizado seis semanas después todas ellas mantenían positividad para esta determinación.

No se produjo ningún resultado positivo entre los controles.

#### **4.1.37.13 Serología luética**

Fue negativa en todas las participantes, abortadoras y controles.

RESULTADOS

A modo de resumen, en la siguiente tabla se sintetizan los datos correspondientes a las determinaciones cuantitativas de laboratorio, tanto para las pacientes abortadoras como para sus respectivos controles apareados:

	Grupo de estudio	Media	Mediana	Desv. tip.	Mínimo	Máximo
Nivel de glucemia (mg/dl)	Abortadoras	90,6212	88,0000	18,50336	61,00	216,00
	Controles	88,0000	85,0000	16,20092	46,00	171,00
	Total	89,3057	86,0000	17,40257	46,00	216,00
Nivel de TSH (microU/ml)	Abortadoras	2,0064	1,6000	1,73296	,04	11,46
	Controles	3,4290	1,6800	9,72446	,04	80,00
	Total	2,7204	1,6500	7,02002	,04	80,00
Nivel de T3 (pg/ml)	Abortadoras	2,8195	2,8000	,37456	1,90	3,80
	Controles	2,9540	3,0000	,36130	2,30	4,00
	Total	2,8870	2,8900	,37339	1,90	4,00
Nivel de T4 (ng/dl)	Abortadoras	,8261	,8000	,18180	,00	1,90
	Controles	,7697	,7000	,37674	,40	4,17
	Total	,7978	,8000	,29692	,00	4,17
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Abortadoras	7,0992	6,5200	2,44086	2,81	20,00
	Controles	6,4850	6,4000	1,66723	,70	10,40
	Total	6,7909	6,5000	2,10733	,70	20,00
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	Abortadoras	3,1818	2,5000	2,12484	,00	13,00
	Controles	3,0166	2,4500	2,08052	,50	13,68
	Total	3,0989	2,5000	2,10036	,00	13,68
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	Abortadoras	4,0036	2,7000	4,15423	,62	27,00
	Controles	4,3985	2,5000	4,98966	,52	32,10
	Total	4,2018	2,6000	4,58813	,52	32,10
Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	Abortadoras	31,9756	13,0000	84,74832	,00	893,00
	Controles	34,8920	15,0500	79,23895	,00	480,00
	Total	33,4393	13,8100	81,88695	,00	893,00
Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/r)	Abortadoras	26,8497	5,6000	89,09691	,10	648,60
	Controles	23,6475	7,1300	69,37618	,00	496,10
	Total	25,2425	6,3000	79,67535	,00	648,60
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Abortadoras	134,1061	128,0000	33,69560	13,00	241,00
	Controles	174,9895	168,0000	44,76651	85,00	281,00
	Total	154,6249	147,0000	44,55172	13,00	281,00
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Abortadoras	76,8485	78,0000	20,48514	11,00	147,00
	Controles	69,3759	71,0000	21,66711	14,00	150,00
	Total	73,0981	74,0000	21,37698	11,00	150,00

## **4.2 ANÁLISIS INFERENCIAL**

En los apartados que siguen a continuación se resume la inferencia estadística resultante del análisis realizado a las observaciones obtenidas de los dos grupos de embarazadas estudiados (abortadoras espontáneas y gestantes libres de tal complicación).

Uno de los objetivos principales del estudio fue determinar si existían diferencias entre ambos grupos en cuanto a los niveles plasmáticos de cobre y zinc. Con tal fin se llevaron a cabo diferentes análisis estadísticos para:

### ***4.2.1 Determinar si existieron diferencias entre el grupo de abortadoras y el grupo control en los niveles sanguíneos de: glucosa, TSH, T3, T4, zinc, cobre, homocisteína, anticardiolipina IgM, anticardiolipina IgG, anti-tiroglobulina, anti-TPO, anticoagulante lúpico y serología luética***

Una vez realizada la comparación entre muestras independientes, podemos concluir que:

- No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los niveles sanguíneos de:
  - Glucosa (p=0,221).
  - TSH (p=0,99).
  - T4 (p=0,123).
  - Anticuerpos Anticardiolipina IgM (p=0,523).
  - Anticuerpos Anticardiolipina IgG (p=0,485).
  - Anticuerpos Antitiroglobulina (p=0,773).
  - Anticuerpos AntiTPO/microsomales (p=0,744).
  - Anticuerpos anticoagulante lúpico (p=0,122).

si bien para TSH y T4 el valor de la “p” manifiesta tendencia a la significación.

- Sí existió diferencia entre ambos grupos respecto de las concentraciones sanguíneas de:
  - T3 (p=0,003).
  - Homocisteína (p=0,018).
  - Cobre (p=0,000).
  - Zinc (p=0,004).

Así, las concentraciones sanguíneas de T3 y cobre fueron menores en las abortadoras que en los controles, contrariamente a lo que ocurrió con las concentraciones de zinc y homocisteína (mayores en abortadoras que en controles).

Para tratar de definir si estas diferencias eran independientes del tipo de aborto padecido se llevaron a cabo los siguientes análisis:

#### ***4.2.2/4.2.3 Establecer si existen diferencias en las concentraciones sanguíneas de homocisteína, T3, cobre y zinc:***

##### ***- Para los distintos tipos clínicos de aborto espontáneo***

Considerando los grupos de aborto clínico: retenido asintomático, retenido sintomático, en curso, inminente, completo, incompleto e inevitable, al aplicar el ANOVA no se encontraron valores de “p” que indicaran significación en cuanto al contraste intergrupos respecto a las concentraciones medias de homocisteína ( $p=0,253$ ), cobre ( $p=0,416$ ), zinc ( $p=0,737$ ) ni T3 ( $p=0,06$ ). Para el caso de T3 el p-valor se acercó a la significación, lo que debe hacer considerar en la posibilidad de que el tamaño muestral fuera insuficiente.

Los grupos de aborto inevitable y completo comprendían pocos casos (1 y 2 casos, respectivamente), pero una vez eliminadas del análisis estas observaciones, la “p” permaneció sin alcanzar significación ( $p=0,058$ ). Por ello, de existir diferencia entre grupos ésta probablemente resida entre los grupos de aborto retenido sintomático y aborto retenido asintomático.

##### ***- Para los distintos tipos de aborto espontáneo según la edad gestacional en la cual acontecieron***

El análisis de correlación realizado entre las trece variables analíticas determinadas a cada sujeto y la edad gestacional a la cual ocurrió el aborto sólo resultó significativa para los valores de glucemia, TSH y anticardiolipina IgM, con unos bajos poderes explicativos (de 5,5% 3,8% y 5,9%, respectivamente).

Para homocisteína, T3, cobre y zinc esta correlación no resultó significativa, lo que descarta la posible influencia de la edad gestacional en las diferencias encontradas entre abortadoras y controles, y la posibilidad de que las concentraciones sanguíneas difieran en función del carácter precoz o tardío del aborto espontáneo.

Sin embargo, las diferencias encontradas entre abortadoras y embarazadas con normal evolución de la gestación en cuanto a los niveles de zinc, cobre y homocisteína podrían estar condicionadas por algún/os factores de confusión. El aumento de IMC, por ejemplo, lleva apareado un aumento en el volumen de distribución plasmático. Tal circunstancia podría suponer una falsa disminución en la concentración plasmática de homocisteína, zinc y cobre. La función tiroidea podría igualmente modificar los niveles plasmáticos de dichas variables, dada su estrecha relación con múltiples vías metabólicas involucradas en su metabolismo. Para tratar de controlar la posible influencia de estos factores, se propuso:

#### ***4.2.4 Determinar si el Índice de Masa Corporal y/o los niveles de TSH, T3 y T4 podrían influenciar las diferencias encontradas entre abortadoras y controles respecto al zinc, cobre y homocisteína sanguíneos***

El análisis de regresión no encontró influencia de TSH, T3, T4 ni Índice de Masa Corporal en las concentraciones sanguíneas de zinc, ni en abortadoras ni en controles. Únicamente T3 en abortadoras y TSH en controles presentaron valores de “p” con tendencia a la significación ( $p=0,098$  y  $p=0,071$ , respectivamente).

En cuanto a las concentraciones sanguíneas de cobre, el análisis de regresión encontró significación para las relaciones:

- Cobre-Índice de Masa Corporal en abortadoras ( $p=0,011$ ).
- Cobre- TSH en controles ( $p=0,016$ ).

Así, a mayores concentraciones sanguíneas de TSH y a mayor Índice de Masa Corporal, más elevados eran los niveles sanguíneos de cobre.

Respecto de la homocisteinemia, tampoco se encontró relación con TSH, T3, T4 ni Índice de Masa Corporal en las pacientes abortadoras. Para los controles, en cambio, sí pudo apreciarse significación estadística en la interacción T4-homocisteína ( $p=0,035$ ), de modo que a mayores concentraciones de T4, mayor era el nivel de homocisteinemia.

Dada la influencia que el IMC pudo ejercer en las concentraciones plasmáticas de cobre de las pacientes abortadoras, se planteó la necesidad de:

#### **4.2.5 Establecer la posible interacción que ejercen entre sí: zinc, cobre, homocisteína, TSH, T3, T4 e Índice de Masa Corporal, tanto en abortadoras como en controles**

En las pacientes abortadoras existió correlación estadísticamente significativa entre:

- Cobre – IMC: Coeficiente de correlación de Pearson de 0,247 (p=0,004).
- T3 – T4: Coeficiente de correlación de Pearson de 0,215 (p=0,013).
- T4 – IMC: Coeficiente de correlación de Pearson de -0,194 (p=0,026).

Así, se encontró una relación directa proporcional entre cobre e IMC y T3 y T4. Por el contrario, la relación resultó inversa para T4 e IMC, de modo que conforme mayor era el valor que alcanzaba uno, menor resultó el del otro (y viceversa).

En este mismo grupo se encontraron valores de “p” próximos a la significación en las correlaciones:

- Zinc – cobre: Coeficiente de correlación de Pearson de -0,160 (p=0,067).
- Zinc – T3: Coeficiente de correlación de Pearson de 0,155 (p=0,075).
- Cobre – T4: Coeficiente de correlación de Pearson de -0,163 (p=0,063).

En cuanto a los controles, se encontró correlación estadísticamente significativa entre:

- Cobre – TSH: Coeficiente de correlación de Pearson de 0,223 (p=0,010).
- Zinc – cobre: Coeficiente de correlación de Pearson de -0,267 (p=0,002).
- Homocisteína - T4: Coeficiente de correlación de Pearson de -0,176 (p=0,043).

Los niveles de cobre y TSH estaban directamente relacionados entre sí de forma que conforme mayor era la concentración de uno en sangre, más elevada resultaba también la del otro. Lo contrario aconteció entre zinc y cobre, por un lado y homocisteína y T4 por otro, cuyas concentraciones en sangre resultaban inversamente correlacionadas.

Por otra parte, se encontró tendencia a la significación en:

- Homocisteína – zinc: Coeficiente de correlación de Pearson de 0,170 (p=0,050).
- TSH – zinc: Coeficiente de correlación de Pearson de -0,163 (p=0,060).
- TSH – T3: Coeficiente de correlación de Pearson de -0,151 (p=0,082).
- IMC – T3: Coeficiente de correlación de Pearson de 0,169 (p=0,052).

Al realizar un análisis de correlaciones parciales, pudo objetivarse que tanto en el grupo de abortadoras como en los controles el IMC se comportaba como un factor de confusión. De lo anterior se planteó la necesidad de:

#### ***4.2.6 Explorar si el índice de masa corporal justifica la existencia de diferencias entre grupos en las determinaciones de: glucosa, TSH, T3, T4, zinc, cobre, homocisteína, anticardiolipina IgM, anticardiolipina IgG, anti-tiroglobulina, anti-TPO, anticoagulante lúpico y serología luética***

Considerando los grupos: normal, sobrepeso y obesidad (establecidos en función del valor del Índice de Masa Corporal en cada sujeto observado), y aplicando el ANOVA, el valor de la “p” para los distintos contrastes de hipótesis (diferencias intergrupos en cuanto a las concentraciones sanguíneas de cada una de las variables) resultó únicamente significativo para T4 y cobre ( $p=0,018$  y  $0,06$  respectivamente) y con tendencia a la significación para T3 ( $p=0,083$ ).

Las pruebas post hoc encontraron que estas diferencias intergrupos asentaban en diferencias en las concentraciones de T4 y cobre entre abortadoras con un IMC normal y aquellas con IMC en rango de sobrepeso: las concentraciones de T4 resultaron mayores entre abortadoras que presentaban un IMC normal, respecto de las que presentaban sobrepeso ( $p=0,017$ ) mientras que las de cobre fueron menores ( $p=0,009$ ).

Aparte del IMC y la función tiroidea, la utilización de suplementos de folatos en la embarazada resulta otro posible factor de confusión de extraordinario interés en la evaluación de los resultados obtenidos. Su acción específica y dosis dependiente en el metabolismo de la homocisteína hizo que se planteara la conveniencia de:

#### ***4.2.7 Determinar si existen diferencias en las concentraciones sanguíneas de homocisteína entre aquellas mujeres (controles y abortadoras) que toman suplementos pregestacionales de folatos y las que no lo hacen***

Aunque la concentración media de homocisteína en mujeres tratadas con suplementos de folatos fue menor que en las no tratadas en ambos grupos ( $6,8441$

micromol/l frente a 7,2142 micromol/l en abortadoras y 6,0956 micromol/l frente a 6,6841 micromol/l en controles), el contraste de hipótesis para muestras independientes no encuentra significación en ninguno de los casos, aunque el valor de la “p” muestra tendencia a la significación para el grupo de controles ( $p=0,422$  para abortadoras y  $p=0,056$  para controles, respectivamente).

Sin embargo, algunas embarazadas comenzaron a consumir folatos una vez que conocieron su estado de gravidez, siéndoles prescrito el suplemento en el contexto de la profilaxis prenatal de defectos congénitos universalmente recomendada. Por dicho motivo se propuso:

#### ***4.2.8 Determinar si existen diferencias en las concentraciones sanguíneas de homocisteína entre aquellas mujeres (controles y abortadoras) que tomaron suplementos de folatos durante el embarazo y las que no lo hicieron***

La concentración media de homocisteína en mujeres tratadas con suplementos de folatos fue menor que en las no tratadas, tanto en abortadoras como en controles (7,8248 micromol/l frente a 6,9127 micromol/l en abortadoras y 7,5320 micromol/l frente a 6,2589 micromol/l en controles). Aun así, el contraste de hipótesis para muestras independientes no encontró significación en el grupo de los casos ( $p=0,083$ ), aunque sí en los controles ( $p=0,000$ ).

Además de los suplementos de folatos, otros factores como el consumo de vitaminas del grupo B y el hábito tabáquico pueden modificar las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Por tanto, es oportuno:

#### ***4.2.9 Determinar si existen diferencias en las concentraciones sanguíneas de homocisteína entre aquellas mujeres (controles y abortadoras) que consumieron vitaminas del complejo B durante el embarazo, y para aquellas que fumaron***

El bajo número de casos y controles expuestos a suplementos de vitamina B ( $n=7$ ) hacen poco valorable la inferencia extraída del análisis de los datos de este grupo, por lo que se prescindió del mismo. No ocurrió igual para el consumo de tabaco, al ser este hábito bastante extendido en ambos grupos.

En cualquier caso, ni en abortadoras ( $p=0,972$ ) ni en controles ( $p=0,520$ ) se encontraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de homocisteína, en función del hábito tabáquico.

Los procesos infecciosos e inflamatorios también pueden modificar las concentraciones plasmáticas de cobre, zinc y homocisteína. Tal hecho hizo que se planteara la necesidad de realizar contrastes de hipótesis para:

#### ***4.2.10/4.2.11 Determinar si existen diferencias en las concentraciones sanguíneas de homocisteína, cobre y zinc entre:***

##### ***- Mujeres que sufrieron fiebre (abortadoras y controles) y las que no la padecieron***

En los controles se apreció diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos expuestos a fiebre y los individuos exentos de la misma, respecto de las concentraciones sanguíneas de zinc ( $p=0,013$ ) y cobre ( $p=0,033$ ). No ocurrió igual con los niveles de homocisteína, ni en controles ( $p=0,259$ ) ni en abortadoras ( $p=0,200$ ), donde tampoco se encontró diferencia en las concentraciones de cobre ( $p=0,773$ ) y zinc ( $p=0,985$ ).

Entre los controles, aquellos que padecieron fiebre presentaban una concentración media de cobre mayor de la que mostraban aquellas embarazadas libres de tal complicación. Lo opuesto ocurría con las concentraciones sanguíneas de zinc, más bajas entre embarazadas que padecieron fiebre que en aquellas libres de la misma.

En cualquier caso, la interpretación de estos resultados debe ser cuidadosa, por cuanto que sólo una pequeña proporción de las mujeres estudiadas (6 abortadoras y 9 controles) padecieron fiebre durante el embarazo.

##### ***- Mujeres que presentaron procesos inflamatorios durante el embarazo (controles y abortadoras), y aquellas que no los padecieron***

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto de estas variables. Los valores de la “p” fueron:

## RESULTADOS

- Homocisteína:  $p=0,463$  en abortadoras;  $p=0,123$  en controles.
- Zinc:  $p= 0,587$  en abortadoras y  $p= 0,874$  en controles.
- Cobre:  $p=0,194$  en abortadoras y  $p=0,835$  en controles.

Pero existen además otros factores cuya presencia en las mujeres estudiadas podría modificar las concentraciones sanguíneas de cobre, zinc y homocisteína: diabetes, alcohol, tabaco, consumo de fármacos hipolipemiantes y diuréticos, hipotiroidismo y suplementación con folatos, vitaminas B y C y hierro. Resulta, por tanto, de gran interés:

### ***4.2.12-4.2.16 Determinar si existen diferencias en las concentraciones sanguíneas de homocisteína, cobre y zinc entre:***

#### ***- Consumidoras de alcohol y abstemias (abortadoras y controles)***

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre abstemias y consumidoras de alcohol en cuanto a las concentraciones plasmáticas de zinc y homocisteína. Los valores de las “p” fueron:

- Para el zinc  $0,528$  en abortadoras y  $0,776$  en controles.
- Para la homocisteína  $0,714$  en abortadoras y  $0,365$  en controles.

En cambio, sí se halló significación para las concentraciones plasmáticas de cobre en abortadoras. Aquellas abortadoras que consumieron alcohol presentaron unas menores cupremias que las abstemias ( $p=0,016$ ), circunstancia que no se produjo entre los controles ( $p=0,840$ ).

#### ***- Fumadoras y pacientes sin hábito tabáquico (abortadoras y controles)***

No se encontró diferencia entre fumadoras habituales y embarazadas libres de dicho hábito en cuanto a los niveles plasmáticos de zinc, cobre y homocisteína. El valor de las “p” fue:

- Para el zinc  $0,421$  en abortadoras y  $0,284$  en controles.
- Para la homocisteína  $0,972$  en abortadoras y  $0,520$  en controles.
- Para el cobre en  $0,248$  abortadoras y  $0,708$  en controles.

**- Embarazadas eutiroides (TSH<5 microU/ml) e hipotiroideas (gestantes con TSH > 5 microU/ml)**

No se encontró diferencia entre hipotiroideas y embarazadas libres de dicho trastorno en cuanto a los niveles plasmáticos de zinc, cobre y homocisteína. El valor de las “p” fue:

- Para el zinc 0,277 en abortadoras y 0,564 en controles.
- Para la homocisteína 0,362 en abortadoras y 0,445 en controles.
- Para el cobre en 0,740 abortadoras y 0,697 en controles.

**- Embarazadas expuestas a suplementos de hierro y vitaminas B y C y gestantes que no consumieron dichos preparados**

Las bajas tasas de exposición a dichos suplementos hacen poco valorable la inferencia extraída desde los datos recogidos. En los controles expuestos a hierro y vitaminas B y/o C la homocisteinemia fue significativamente menor que en las no expuestas (p=0,032), circunstancia que no se produjo en las pacientes abortadoras.

**- Embarazadas expuestas a hipolipemiantes y/o diuréticos y gestantes no expuestas**

No hubo ninguna paciente expuesta a hipolipemiantes y sólo una paciente abortadora manifestó haber utilizado diuréticos durante el embarazo. Esta escasa muestra hace inviable cualquier análisis inferencial.

En relación a la glucosa, aún no está aclarado el mecanismo mediante el cual su excesiva concentración en plasma provoca un aumento en las tasas de aborto. En la serie analizada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a glucemia. Aun así se planteó la posibilidad de intentar:

**4.2.17 Establecer si existe correlación entre las concentraciones sanguíneas de homocisteína y glucosa, tanto en abortadoras como en controles**

No se encontró correlación entre ambas variables ni en abortadoras (p=0,964) ni en controles (p=0,731).

## RESULTADOS

En el grupo de abortadoras sí pudo encontrarse una correlación positiva entre la glucemia y:

- Edad gestacional en la cual aconteció el aborto ( $p=0,07$ ). Coeficiente de correlación de Pearson de 0,234.
- Concentraciones de anticuerpos anti-TPO ( $p=0,01$ ). Coeficiente de correlación de Pearson de 0,292

De otro lado, la posible interrelación existente entre la función tiroidea y los niveles de cobre y zinc, hace que resulte de interés:

### ***4.2.18 Analizar si existe correlación entre las concentraciones sanguíneas de cobre y zinc y los niveles de anticuerpos anti-tiroideos (anti-tiroglobulina y anti-TPO)***

Entre las abortadoras no se encontró correlación:

- Cobre - anticuerpos anti-tiroglobulina ( $p=0,898$ ).
- Cobre - anticuerpos anti-TPO ( $p=0,563$ ).
- Zinc - anticuerpos anti-tiroglobulina ( $p=0,144$ ).
- Zinc - anticuerpos anti-TPO ( $p=0,598$ ).

Tampoco se encontró una correlación entre los niveles sanguíneos de zinc y cobre, aunque el valor de la “p” se acercó a la significación ( $p=0,067$ ). Sí se encontró, en cambio, un estrecho paralelismo entre las concentraciones de ambos tipos de anticuerpos, de modo que a mayor nivel sanguíneo de uno de ellos, mayor era la concentración de su homólogo ( $p=0,000$ ; coeficiente de correlación de Pearson: 0,682). Igualmente, pudo encontrarse una estrecha correlación positiva entre TSH y ambos tipos de anticuerpos.

En cuanto a los controles, tampoco se apreció correlación entre concentraciones de oligoelementos y los niveles de anticuerpos, pero sí entre los elementos de cada grupo:

- Cobre - anticuerpos anti-tiroglobulina ( $p=0,258$ ).
- Cobre - anticuerpos anti-TPO ( $p=0,957$ ).
- Zinc - anticuerpos anti-tiroglobulina ( $p=0,887$ ).
- Zinc - anticuerpos anti-TPO ( $p=0,746$ ).
- Cobre – zinc ( $p= 0,002$  ; coeficiente de correlación de Pearson: -0,267). Existe una relación inversa entre los niveles de cobre y zinc, de modo que a mayor concentración sanguínea de uno de ellos, menor es la del otro.

- Anticuerpos anti-tiroglobulina – anticuerpos anti-TPO ( $p=0,000$ ; coeficiente de correlación de Pearson: 0,401). Existe una relación directa entre las concentraciones sanguíneas de anticuerpos antitiroideos, de forma que cuanto mayor es la concentración sanguínea de uno de ellos, también mayor es la del otro.

En relación con el papel pernicioso de la hiperhomocisteinemia en el embarazo, debemos recordar que existen estudios in vivo e in vitro demuestran que la homocisteína induce la agregación plaquetaria y activa los procesos de coagulación. Este mecanismo trombótico podría ser la base de la disfunción corio-placentaria responsable del aborto. Sobre esta misma disfunción vascular asienta el mecanismo fisiopatológico del aborto de causa autoinmune, caracterizado por la presencia de autoanticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico.

Hiperhomocisteinemia y autoinmunidad son entidades clínico-etiológicas independientes. Para poder determinar si existe una interrelación entre ambas se planteó:

#### **4.2.19/4.2.20 Determinar si existe correlación entre las concentraciones sanguíneas de homocisteína y:**

##### ***- la concentración de anticuerpos anticardiolipina (Ig M e IgG), (tanto en abortadoras como en controles)***

No se encontró correlación entre dichas variables en ninguno de los grupos, si bien el valor de la “p” mostró tendencia a la significación entre las abortadoras, para la correlación homocisteína – anticardiolipina Ig G:

##### Grupo control:

- Homocisteína – anticuerpos anticardiolipina Ig M ( $p=0,721$ ).
- Homocisteína – anticuerpos anticardiolipina IgG ( $p = 0,264$ ).

##### Grupo de abortadoras:

- Homocisteína – anticuerpos anticardiolipina Ig M ( $p=0,841$ ).
- Homocisteína – anticuerpos anticardiolipina IgG ( $p = 0,080$ ).

## RESULTADOS

### ***- la presencia de anticoagulante lúpico (tanto en abortadoras como en controles).***

La ausencia de suficientes controles con positividad al anticoagulante lúpico impidió el análisis estadístico de su posible correlación con la concentración de homocisteína. En cuanto al grupo de abortadoras, no se encontró correlación entre ambas variables ( $p=0,984$ ).

Finalmente, y en relación con la presencia en sangre materna de anticuerpos anticardiolipina de tipo Ig M, resultó significativa la existencia de una correlación negativa entre dicha variable y la cupremia, tanto en abortadoras como en controles ( $p= 0,016$  y  $0,049$  respectivamente). En el grupo control, además, pudo encontrarse una correlación positiva entre las concentraciones de anticuerpos anticardiolipina IgM y la zincemia ( $p=0,005$ ) así como entre anticuerpos anticardiolipina de los tipos IgM e IgG ( $p=0,001$ ).

## *DISCUSIÓN*

La función reproductiva implica una fina coordinación de gran número de procesos biológicos cuya distorsión puede conducir a un deficiente resultado materno-filial. Con frecuencia en este proceso se producen alteraciones cuyo efecto provoca errores irreparables en la cadena reproductiva y que son manifestados en forma de aborto espontáneo. Aún hoy, y a pesar de los enormes avances que ha experimentado la medicina de la reproducción, el aborto espontáneo permanece como la complicación más frecuente del embarazo. En cualquier caso, y no por frecuente, no debe ser considerado un trastorno menor, pues sus repercusiones sobre la paciente que lo sufre trascienden de lo meramente orgánico. Las mujeres que presentan un aborto espontáneo pueden padecer un grado significativo de estrés psicológico y emocional. Además, la aflicción que experimentan se puede complicar con sentimientos de culpa, ansiedad y depresión, que pueden dar como resultado final un importante aislamiento social y la aparición de trastornos de pareja. Estos trastornos emocionales se pueden multiplicar aún más cuando las mujeres presentan abortos espontáneos recurrentes. Resulta por tanto, evidente que el interés por estudiar aquellos factores que pueden comprometer la normal evolución de la gestación sobrepasa el puro aspecto biológico<sup>10</sup>.

La bibliografía relacionada con el estudio del aborto espontáneo se encuentra jalonada por frecuentes controversias e imprecisiones en torno a cada uno de sus aspectos. El propio concepto de aborto espontáneo resulta impreciso, y aunque es universalmente aceptado que el término alude a aquel embarazo que finaliza espontáneamente antes de que el feto alcance una edad gestacional que permita su viabilidad, no existe unanimidad en cuanto a este límite temporal.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el aborto espontáneo como “*la expulsión o extracción uterina de un embrión (incluidos los huevos hueros) o de un feto de menos de 500 gramos, peso que corresponde a una gestación de 20-22 semanas*”. La literatura anglosajona refiere, en general, el límite de las 20 semanas. En nuestro medio, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) especifica la semana 22, coincidiendo con la legislación vigente en relación con la interrupción voluntaria del embarazo y con los criterios de la OMS. De acuerdo con estas recomendaciones, la investigación realizada en este proyecto fijó las 22 semanas como límite cronológico.

Aunque esta diferencia puede parecer irrelevante, existen importantes argumentos para reconsiderar buena parte de los conocimientos actualmente existentes sobre el tema. En primer lugar, resulta cuestionable aceptar sin objeciones que distintos autores contemplen como fenómeno diferente una misma circunstancia biológica. Para algunos grupos de trabajo, el aborto de más de 20 semanas simplemente no existe. En base a esto, parece arriesgado asumir la reproductibilidad de los resultados obtenidos por los diferentes grupos de trabajo, al menos en aquellas situaciones cronológicas límite o cuando la variable estudiada sea poco definida o no contemple explícitamente la cronología (como por ejemplo ante trabajos que utilicen como variable de estudio los conceptos “aborto”, “aborto tardío”, “gestación malograda antes de la viabilidad”,...). Además, el hecho de que existan dos

“corrientes conceptuales” que contemplan una misma situación como dos hechos distintos (aborto y feto muerto en prematuridad extrema) hace que exista un déficit, al menos relativo, de conocimiento. No podemos olvidar que buena parte de la producción científica previa y actual proceden del ámbito anglosajón, donde el límite cronológico para definir el aborto espontáneo se adelanta dos semanas al establecido en nuestro país. Por otra parte, debemos ser conscientes de que el enfoque médico, y por tanto el interés investigador, resulta muy dispar entre los autores que analizan el aborto y aquellos que se decantan por el estudio de la mortalidad en la etapa de prematuridad extrema.

El estudio del aborto espontáneo resulta un complejo desafío. A las dificultades ya referidas, inherentes a la propia naturaleza del proceso, se une la escasa información aportada por los estudios previos realizados sobre el tema. Caracterizados en general por un análisis parcelado del problema (la mayoría estudian la asociación de un sólo factor o unos pocos con el efecto), una proporción importante de los mismos están basados en diseños poco rigurosos. No resulta anecdótico encontrar trabajos en los cuales la única variable de estudio contemplada es tan inespecífica como “complicación gestacional”, “gestación detenida” o “aborto espontáneo”, sin especificar el tipo clínico, la edad gestacional en la que ocurre o su carácter recurrente, por ejemplo. Del mismo modo, tampoco es infrecuente comprobar cómo algunos autores comparan grupos de mujeres abortadoras y embarazadas sin complicación sin realizar un adecuado emparejamiento por factores inexcusables como la edad materna, los antecedentes personales de aborto o la edad gestacional a la cual ocurrió la detención del embarazo<sup>362,363</sup>.

En la etiología del aborto espontáneo parecen involucrarse muchos factores, destacando las anomalías intrínsecas del producto de la concepción y algunas influencias ambientales como los factores más prevalentes y clásicamente aceptados. Aun así, debemos ser conscientes de que resulta difícil, si no inexacto, hablar de etiología del aborto espontáneo. En realidad, más que de factores de riesgo o factores etiológicos debiéramos de hablar de factores *asociados* a un proceso del cual desconoceremos el agente causal en un gran porcentaje de casos.

El presente estudio ha tratado de explorar una doble vertiente en relación con el aborto espontáneo en nuestro medio. De una parte, ha pretendido realizar una descripción integral de los principales factores asociados al mismo dentro del grupo de pacientes atendidas a lo largo de un año en nuestro hospital por este trastorno y de otra, y mediante la observación concurrente de un grupo “control” de gestantes cuyo embarazo discurrió libre de la complicación, explorar la posible asociación del aborto espontáneo con ciertas variables de estudio introducidas, consideradas como “factores en posible asociación con el aborto espontáneo”.

Resulta relevante la alta tasa de participación obtenida en la investigación, que alcanzó el 92,02%. De entre todas las mujeres a las cuales se propuso participar (n=288), sólo 23 rechazaron la oferta (7,98%). La tasa de aceptación fue particularmente elevada entre las pacientes que habían sufrido aborto, donde 9

## DISCUSIÓN

pacientes de las 141 candidatas declinaron la oferta (6,38%). En el grupo “control”, fueron 14 las embarazadas que rechazaron participar (9,52%). Estos datos pueden ser considerados un indicador de la importancia que esta patología adquiere para las mujeres que están gestando y en particular para aquellas mujeres que padecen la complicación. El interés por encontrar una causa al padecimiento, o un factor de riesgo para su aparición, especialmente si existe la posibilidad de que ésta pueda repetirse en ulteriores embarazos, podría ser el principal incentivo para participar. Por otra parte, las renunciadas acontecidas implican un posible sesgo de selección, inevitable por cuanto que ninguna paciente puede ser obligada a formar parte del estudio. Ninguna paciente explicitó el motivo por el cual renunció a participar, pero también resulta evidente que en caso de declarar tal información, ésta estaría muy sujeta a posibles sesgos.

En relación con la primera parte de la investigación, correspondiente al análisis descriptivo de la muestra de abortadoras, en ella se reconoce la existencia de una serie de factores cuya presencia parece cobrar una especial relevancia en nuestra población y que a continuación comentaremos. La principal virtud del análisis descriptivo realizado reside en su carácter integral, por cuanto que ha recogido en cada mujer todos los factores hasta la fecha firmemente asociados al aborto espontáneo. Abundan en la literatura análisis parciales sobre el tema, basados en estudios descriptivos sobre la presencia de uno o unos pocos factores asociados o posiblemente asociados al aborto, pero pocos trabajos han realizado un análisis global sobre este fenómeno. Aunque estos diseños parciales permiten obtener una visión concreta muy válida de ciertos elementos, resulta evidente que, al menos teóricamente, podrían dejar de lado otros factores relevantes por su propio efecto, o por interacción con otras variables implicadas.

Otro aspecto de interés también contemplado en la investigación es el momento en el cual acontece el aborto. Existe un cierto consenso general en torno a la conveniencia de diferenciar, por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas, el aborto acontecido antes de la 12 semana (denominado aborto precoz), y el ocurrido posteriormente a este momento (aborto tardío). El 80-85% de los abortos espontáneos pertenecen al primer grupo<sup>2</sup> y en la mayoría de casos subyace una causa embrionaria. En el grupo de abortos espontáneos tardíos los factores maternos se encuentran presentes con una mayor frecuencia, existiendo al tiempo una mayor tasa de complicaciones asociadas a las medidas terapéuticas<sup>3</sup>.

El 89,4% de los casos estudiados en la serie correspondieron a abortos precoces, concentrándose casi la mitad de las 132 observaciones entre las 8 y las 10 semanas de gestación. En cualquier caso, no debe pasar inadvertido el hecho de que un 23,5% de los abortos fueron diagnosticados de un modo incidental, tras someter a gestantes asintomáticas a ecografía (abortos retenidos asintomáticos). Tal circunstancia condiciona parcialmente los datos obtenidos, dado que resulta imposible determinar en qué edad gestacional se habría producido el diagnóstico de no haberse realizado la ecografía a estas pacientes embarazadas, en las cuales no existía clínica que sugiriera aborto espontáneo.

La edad gestacional condiciona modificaciones fisiológicas en las concentraciones plasmáticas de buena parte de las variables analizadas, particularmente cobre, zinc, hormonas tiroideas y homocisteína. De este modo, el ajuste caso-control por edad gestacional permite controlar el posible sesgo que esta circunstancia introduciría si no fuera contemplada.

Aparte del momento cronológico en el cual se produjo el aborto, el análisis realizado también recogió un aspecto sobre el cual existe cierta controversia: el tipo de aborto. Aunque para muchos autores el tipo de aborto no representa más que el estadio evolutivo en el cual se encuentra un mismo hecho biológico y clínico, para otros adquiere una dimensión propia como entidad clínica. Así, algunos grupos cuestionan el valor de la determinación de ciertas variables si no se contempla como efecto el tipo específico de aborto. Sirva como ejemplo ilustrativo de tal argumento la determinación de homocisteína plasmática. Considerada como un marcador de daño endotelial y a la vez factor de riesgo vascular, algunos autores también la determinan en el aborto espontáneo como parámetro que podría indicar una vasculopatía placentaria responsable de la detención del embarazo. Aun así son varios los grupos que advierten que, en tanto que la homocisteína es un marcador de daño vascular, pueden existir diferencias en la concentración plasmática de la misma entre pacientes abortadoras, en función de la existencia o no lesiones hemorrágicas trofoblásticas o placentarias. Según este razonamiento, aquellas pacientes con un aborto incompleto podrían tener unos niveles de homocisteína distintos de aquellas abortadoras asintomáticas en las cuales el diagnóstico fue ecográfico. Sobre este particular, señalaremos aquí que el análisis realizado en las muestra de abortadoras no encontró diferencias en la homocisteinemia de los distintos grupos, establecidos en base al tipo clínico de aborto (completo, incompleto, retenido asintomático,...) y su momento de aparición (precoz o tardío).

El tipo de aborto más frecuente en la serie fue el “retenido sintomático”, que afectó a casi la mitad de las pacientes. Más del 70% de los casos de aborto fueron retenidos, realizándose su diagnóstico mediante ecografía. La amplia disponibilidad de equipos de ultrasonido y uso rutinario en el control médico de la gestación, así como la amplia conciencia social en torno a lo trascendente de iniciar el control obstétrico desde fases tempranas del embarazo justifican estos hallazgos.

Otros factores también contemplados en el diseño fueron la edad materna y los antecedentes reproductivos de las participantes, ambos considerados elementos de importancia capital en el tema estudiado.

Una de las principales objeciones que puede realizarse al trabajo realizado es la ausencia de mecanismos que permitan obtener de información acerca de tres factores asociados al aborto espontáneo, cuyo diagnóstico resulta muy dificultoso. Se trata de:

1.- Alteraciones genéticas-cromosómicas (parentales o del producto de la concepción).

2.- Algunas anomalías y tumoraciones uterinas no diagnosticables por ecografía.

3.- Los casos de insuficiencia del cuerpo lúteo.

Aunque todos ellos son factores consistentemente asociados al aborto espontáneo, resulta asumible esta carencia parcial de información, teniendo en cuenta que para una recogida sistemática y total de datos sería necesario recurrir a técnicas costosas y/o invasivas de difícil justificación en gran parte de los sujetos.

En relación con el diagnóstico de alteraciones genéticas-cromosómicas, es universalmente aceptado que las anomalías intrínsecas del producto (de cualquier tipo) se encuentran asociadas a la aparición de abortos espontáneos. Según diversas estadísticas, se calcula que hay de un 40 a un 60% de anomalías cromosómicas incompatibles con la vida en los productos de la concepción de los abortos espontáneos. Estas alteraciones son más frecuentes entre las semanas octava a undécima, disminuyendo en su frecuencia conforme avanza la edad gestacional<sup>239,240</sup>. Así pues, y aunque a priori resultara interesante realizar análisis genéticos de los restos abortivos (e incluso de las parejas), no podemos pasar por alto que en la tercera parte de los abortos espontáneos producidos antes de la octava semana no es posible encontrar el embrión ni el saco vitelino. Y cuando se llega a encontrar el embrión, el 50% de las ocasiones es anormal, dismórfico o está demasiado macerado para ser estudiado<sup>373</sup>. Además, e independientemente de la edad gestacional, hasta en el 50% de los casos de aborto, la calidad de las muestras es insuficiente para realizar un adecuado estudio. Por otra parte, y si bien es cierto que las anomalías cromosómicas están presentes en una importante proporción de los casos de aborto, algunos de los “factores asociados al aborto” que han sido analizados podrían estar relacionados con la aparición de tales anomalías cromosómicas, siendo responsables de éstas. Tal hecho hace que debemos contemplar la anomalía genética como una causa “per se” de aborto y a la vez como el posible efecto biológico que otras variables abortígenas ejercen. Finalmente, tampoco debemos olvidar que existen embarazos que no acaban en aborto y en los cuales el embrión o feto se encuentra también afecto por una cromosomopatía, de modo que debemos desterrar la idea de una asociación unívoca entre trastorno genético o cromosómico feto-embrionario y aborto.

En cuanto al diagnóstico de anomalías uterinas no identificables (o identificadas) por ecografía e insuficiencias del cuerpo lúteo, requieren de la realización de técnicas invasivas molestas, costosas y no exentas de riesgo, cuya aplicación sólo debe estar limitada a pacientes con una clara indicación. Además, no existe evidencia que sustente una actitud intervencionista ante la existencia de anomalías uterinas, en tanto que no supongan un fallo reproductivo repetido, lo cual hace que el diagnóstico de estos trastornos resulte menos práctico y estimulante que la búsqueda de otras alteraciones cuya corrección resulta en un mejor pronóstico reproductivo en posteriores gestaciones.

En la serie analizada se encontraron dos casos (1,51% de las abortadoras) de engrosamiento ecográfico en la translucencia nucal, lo que es considerado como marcador de riesgo de aneuploidías y anomalías cardíacas embriofetales. En cualquier caso, ninguna de las dos pacientes aceptó la realización de técnicas para estudio genético prenatal, por lo que tal sospecha no pudo ser confirmada. En cuanto al cribado bioquímico de aneuploidías, ofrecido sistemáticamente a la población embarazada, ninguna paciente presentó un resultado que hiciera suponer un aumento de riesgo de anomalía cromosómica fetal, aunque tal hecho podría en parte venir justificado por la alta proporción de abortos que acontecieron antes de la 15 semana gestacional, momento en el cual es realizado dicho screening en nuestro centro.

Al margen de que pudiera existir un sesgo relacionado con el porcentaje de falsos negativos y falsos positivos tanto en la ecografía como en el screening bioquímico en lo que a búsqueda de signos ecográficos de afectación genética embrio-fetal se refiere, existieron pocos casos en los cuales se encontraran datos objetivos que sugirieran tal afección en la muestra analizada. Tampoco hubo ningún caso de paciente sometida a técnicas invasivas de diagnóstico prenatal. Además, la tasa de malformaciones uterinas resultó baja (2,27%), menor incluso que la comunicada para la población general menstruante (5%). Igual ocurrió con la proporción de pacientes que presentaban tumoraciones uterinas (2,27%). Por este motivo, resulta muy escasa la influencia que parece ejercer este grupo de factores en la tasa global de abortos.

En relación con las anomalías uterinas, congénitas y adquiridas, los resultados obtenidos concuerdan con lo previamente comunicado sobre el tema por otros autores de nuestro país quienes invocan que estas anomalías difícilmente pueden ser consideradas la causa última de la complicación en un alto porcentaje de casos en que se presentan, pues en la mitad de pacientes que las sufren existe al menos otra causa asociada con la infertilidad<sup>19</sup>.

Otras posibles objeciones al estudio, inherentes al propio diseño del mismo, podrían ser:

- ❖ Realiza observaciones sobre embarazos que quedan interrumpidos precozmente por un aborto espontáneo, lo que podría condicionar tasas y patrones de exposición a determinadas variables distintas a las aplicables a embarazadas sin aborto. Sirva como ejemplo la exposición a tóxicos, radiaciones o fármacos. Evidentemente, las tasas de exposición serán menores en embarazos que se detienen prematuramente que en aquellos casos de gestación que se prolongan en el tiempo. Aunque dicha circunstancia no invalida los resultados obtenidos, por cuanto que están enfocados al estudio de la población abortadora, tal circunstancia deberá ser tomada en cuenta al comparar los resultados del estudio con los referidos en la literatura para la población embarazada.
- ❖ Por motivos obvios, existe un sesgo de selección que comprende a aquellos casos de aborto que pasaron desapercibidos para la paciente y el médico así como a las

## DISCUSIÓN

pacientes que padecieron el trastorno pero no fueron atendidas en nuestro hospital. Sobre este particular deberá señalarse que nuestro centro era el único hospital público del distrito sanitario Alcalá-Martos en el momento de la recogida de datos.

- ❖ Existen varias fuentes de posible sesgo en la recogida de datos, que posteriormente iremos analizando. La más evidente es la autoreferencia de exposición que los sujetos hicieron de diversas variables (fármacos, patologías, tóxicos,...).

Aunque los datos más recientes del Instituto Nacional de Estadística sustentan la teoría del «progresivo envejecimiento» de la población de mujeres embarazadas de nuestro país, con las consecuencias que de ello se derivan<sup>30</sup>, la edad media de las pacientes abortadoras y sus parejas en la serie analizada no resultó muy elevada (31,34 años, con una mediana de 31 años y una desviación típica de 5,882 años para el grupo de abortadoras y 32,65, 32 y 5,609 años, respectivamente para los varones). La estrecha correspondencia existente entre los estadísticos descriptivos de edad en ambos sexos probablemente responda a la frecuente homogeneidad existente en cuanto a la edad entre los miembros de la pareja.

Clásicamente, la edad materna ha sido considerada como el principal factor asociado a la aparición de aborto espontáneo. En mujeres sin otros factores de riesgo para presentarlo, conforme mayor es la edad, mayor es la incidencia de dicha complicación<sup>8</sup>.

Las gestantes de mayor edad presentan un riesgo superior de gestación aneuploide, determinado por la elevada proporción de oocitos portadores de alteraciones cromosómicas. Hasta el momento no está claro por qué, si todas las mujeres tienen oocitos anómalos en el ovario, el riesgo de alteraciones cromosómicas aumenta con la edad. Se han considerado dos hipótesis<sup>30</sup>:

- 1.- Los oocitos que se encuentran en mejor estado son los que maduran en los primeros ciclos.

- 2.- Las mujeres más jóvenes tienen menos probabilidad de llevar a término una gestación con una alteración cromosómica (poseen mejor “mecanismo de filtrado” para las gestaciones que cursan con anormalidad).

En cualquier caso, este aumento de riesgo no puede ser atribuido exclusivamente a la mala calidad ovocitaria secundaria al aumento de la edad, pues en estudios con gestaciones obtenidas mediante donación de ovocitos los resultados son equiparables a los anteriores, una vez que la fase de implantación ha finalizado<sup>29</sup>. Esta circunstancia ha hecho que se empiecen a contemplar otros factores como elementos contribuyentes al desarrollo de aborto espontáneo. El “envejecimiento” uterino y la mayor prevalencia de otros trastornos dependientes o asociados a la edad podrían, por tanto, implicarse en la aparición de abortos.

Un aspecto reseñable en relación con la serie estudiada es el aparente paralelismo existente entre la edad gestacional en la cual ocurrió el aborto y la edad materna. Tal hallazgo, sin embargo, no está justificado por la existencia de correlación entre ambas variables.

Se estima que más del 20% de los oocitos de cualquier mujer presentan alteraciones cromosómicas, cifra mucho mayor que la que se maneja para las alteraciones de los espermatozoides; por este motivo se asume que la mayoría de alteraciones cromosómicas constitucionales tienen un origen materno<sup>34</sup>, quedando la edad paterna relegada a un segundo plano, como factor contribuyente en la aparición de malformaciones congénitas. Por otra parte, y dado que generalmente existe una asociación entre la edad del padre y la edad de la madre, resulta difícil diferenciar ambos efectos<sup>35</sup>.

En cuanto a la edad del varón, al igual que ocurre en la mujer, es posible que con la edad se acumulen mutaciones en las espermatogonias, con el riesgo de que dichas alteraciones aparezcan en la descendencia. Aun así, el principal efecto pernicioso que parece ejercer la edad del varón sobre el fenómeno reproductivo parece limitarse a su acción como factor contribuyente en la aparición de malformaciones congénitas<sup>35</sup>.

Finalmente, y también en relación con el diseño del estudio, deberemos contemplar la posibilidad de que la paciente manifestara una edad de la pareja con la que consiguió el embarazo diferente a la real.

El 23,5 % de las pacientes abortadoras contaba entre sus antecedentes obstétricos con al menos un aborto anterior. El 18,2 % tenían el antecedente un aborto, el 3,8% dos y el 1,6 % al menos tres.

La SEGO en su Documento de Consenso sobre aborto de repetición (año 2003) estima que entre el 2% y el 5% de parejas en edad reproductiva presentan dos abortos repetidos y que alrededor del 1% tienen tres o más abortos.

El término de aborto de repetición se aplica en la actualidad para aquella situación en que se han producido al menos dos abortos consecutivos o más de dos alternos. En base a esta definición, las actuales guías de práctica clínica aconsejan iniciar las exploraciones para el diagnóstico etiológico de infertilidad cuando la pareja ha tenido dos o más abortos consecutivos y únicamente en algunos casos a partir de los tres abortos. Esto es aplicable tanto a los abortos de repetición primarios o secundarios (según que exista o no el antecedente de embarazo a término en la mujer infértil).

Es importante conocer el riesgo de recurrencia de un aborto cuando se tiene que asesorar a parejas con pérdidas gestacionales. En una población no seleccionada, el riesgo de producirse un aborto cuando ya se ha tenido uno previamente es del

## DISCUSIÓN

16%; del 25 % cuando se han tenido dos abortos previos; del 30 al 45% cuando se han tenido tres abortos previos; y en torno al 50 % cuando se han tenido cuatro abortos previos.

En la serie estudiada, la mayoría de los embarazos (96,96%) fueron conseguidos espontáneamente, y en aquellas pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida, la gestación aconteció tras haber sido sometidas a procedimientos con escasa manipulación de los gametos (dos casos de inseminación artificial intrauterina, un embarazo espontáneo, previa estimulación de ovulación con citrato de clomifeno y una Fecundación In Vitro con ovocitos de la propia paciente). En el momento actual existe suficiente evidencia para confirmar un incremento en el riesgo de defectos congénitos entre la descendencia de aquellas parejas sometidas a técnicas de reproducción asistida. En cualquier caso, estos defectos, que pueden encontrarse en la base etiológica del aborto espontáneo, no parecen justificar una proporción relevante de los casos estudiados en nuestra serie<sup>30,374,375</sup>.

Un aspecto que presenta cierta relevancia en la muestra estudiada por su frecuencia y posible relación con la aparición de trastornos embrio-fetales responsables de un mal resultado obstétrico es la consanguinidad entre los miembros de la pareja. El 5,3% de las parejas estaban constituidas por sujetos emparentados hasta un tercer grado de consanguinidad. Es bien conocido que en los matrimonios consanguíneos aumenta la probabilidad de que ambos progenitores sean portadores de una misma mutación. Dicha probabilidad, que aumenta con el grado de consanguinidad y el número de genes compartidos, implica un riesgo genético para la descendencia, cuyo riesgo real se calcula en base a que todos somos portadores de al menos un gen recesivo potencialmente causante de enfermedad grave y de dos genes que podrían originar una enfermedad letal<sup>30</sup>. En general, el riesgo estimado de malformación congénita grave en matrimonios consanguíneos en tercer grado consiste en un incremento del 3% sobre el nivel poblacional basal<sup>30</sup>.

Resulta interesante señalar que el 63,6% de los embarazos estudiados, que acabaron en aborto espontáneo, fueron planificados por la pareja. Esta alta tasa de planificación probablemente responda a patrones sociales de conducta. Como antes se señaló, existe un progresivo aumento de edad media de la población que queda gestante por primera vez. La creciente incorporación de la mujer al mundo laboral y formativo, el cambio de rol social que ello conlleva y las intensas modificaciones que se han venido produciendo en la sociedad en relación con las prioridades de la población, particularmente en lo referente al empleo y la posición social y económica, probablemente tengan mucho que ver con que buena parte de los embarazos sean diferidos en el tiempo y planificados en el momento más “adecuado” para cada pareja. Sin embargo, resulta llamativo que a pesar de esta proporción de planificación, muy pocas parejas (el 12,1%) siguieron los consejos preconceptionales de suplementación con yodo y folatos. Estos datos ponen de manifiesto un deficiente tratamiento profiláctico preconceptional en la población de abortadoras, aunque los porcentajes de quimioprofilaxis alcanzados resultan muy superiores a los comunicados por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, que en 2006 cifraba en un 4,5% la tasa de embarazadas españolas que seguían las

recomendaciones relativas a la quimioprevención preconcepcional de defectos congénitos<sup>272</sup>.

Esta superioridad respecto a la media española probablemente venga condicionada por la existencia de una serie de factores inherentes a nuestro medio, entre los que destacan:

1.- La existencia de una consulta para el consejo preconcepcional en Atención Primaria, disponible para cualquier pareja que esté intentando gestar.

2.- La amplia conciencia existente entre la clase médica acerca de la importancia que estas medidas tienen en la prevención de defectos congénitos. Con el paso del tiempo y su práctica progresivamente creciente, éste procedimiento profiláctico cobra cada día más arraigo entre los profesionales de la sanidad.

La existencia de diversas guías de práctica clínica y protocolos de asistencia al embarazo que recogen esta recomendación resulta también un factor esencial en la adquisición de esta práctica, orientada a identificar y controlar los riesgos de la gestación antes de que esta ocurra.

3.- La posible existencia de un sesgo de selección en las pacientes. El 60,6 % contaba entre sus antecedentes obstétricos con al menos un embarazo previo y el 24,4% habían padecido al menos un aborto anterior. Estas pacientes probablemente ya eran conscientes de la importancia de estas medidas profilácticas por su experiencia en embarazos anteriores y por lo tanto resulta más probable que atendieran a estas recomendaciones con mayor frecuencia y precocidad que la población general.

Aun así, estos resultados deben suponer una llamada de atención a los profesionales sanitarios involucrados en el cuidado profiláctico de la embarazada, pues el hecho de que los porcentajes de cumplimiento en nuestro medio sean superiores a los comunicados en promedio para la población nacional no debe ser considerado un éxito absoluto, habida cuenta de las altas tasas de inobservancia en la profilaxis, que se acercan al 90%. Un factor a contemplar sobre este particular es que el 8,3% de las gestaciones estudiadas por finalizar en aborto espontáneo fueron obtenidas como consecuencia de un fallo en la anticoncepción empleada. Evidentemente, estas pacientes no seguían una terapia de profilaxis preconcepcional, en tanto que no deseaban quedar embarazadas. Por otra parte, también debe señalarse que el 1,51% de las embarazadas conocieron que estaban gestando en el momento de ser diagnosticado el aborto, de modo que tampoco cabe esperar una adecuada atención preconcepcional ni prenatal en estas pacientes.

Aunque los datos correspondientes a la atención preconcepcional son desfavorables, la atención prenatal que recibieron estas mujeres fue más apropiada. El 79,5% de las abortadoras emplearon los suplementos recomendados de folatos durante el embarazo. Para el yoduro potásico las tasas de cumplimiento fueron algo menores, alcanzando el 60,6%. Estos datos sugieren la existencia de un plan de

atención prenatal con resultados probablemente aceptables en términos poblacionales, pero en cualquier caso mejorable, particularmente en lo relativo a la suplementación con yodo. El hecho de que ésta práctica haya sido introducida recientemente podría justificar en parte estos resultados. Finalmente y sobre este particular, deberá ser tenido en cuenta el posible sesgo que introduce el tiempo de observación. Como antes se refirió, buena parte de los embarazos se detuvieron precozmente, lo cual podría suponer la obtención de una tasa de quimioprofilaxis prenatal menor de la real, por cuanto que muy probablemente, muchas de estas embarazadas sin tratamiento lo habrían recibido si su embarazo hubiera perdurado lo suficiente como para haber sido controladas por la gestación en las consultas programadas con tal fin.

En relación al estudio de las variables sociodemográficas, resultó llamativo que casi la mitad de las pacientes abortadoras tuvieran un bajo nivel de estudios. Tal circunstancia no ha podido ser firmemente asociada a la aparición de abortos, pero sí podría justificar ciertas tendencias que posteriormente serán comentadas, como la baja tasa de cumplimiento en la quimioprofilaxis de defectos congénitos con yodo y folatos, el alto porcentaje de consumo de fármacos y tóxicos, la proporción de embarazos secundaria a un fallo de método anticonceptivo o la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad.

Un 4,5% de las mujeres estuvieron expuestas a tóxicos de modo accidental o en el medio laboral. La exposición más frecuente fue laboral, siendo disolventes orgánicos e hidrocarburos las sustancias implicadas. Aunque la exposición a estas sustancias ha sido asociada a una merma en el potencial reproductivo, resulta virtualmente imposible estimar la proporción de infertilidad debida a exposición laboral en la población general, pues muy pocos trabajos reúnen los criterios suficientes de diseño para realizar un adecuado análisis estadístico de la exposición profesional a tóxicos, en relación con el aborto espontáneo. Pequeños tamaños muestrales, medidas poco fiables del efecto y malas definiciones de la variable exposición, sesgos de selección y observación, mal control de variables de confusión e imposibilidad de análisis en la relación dosis-efecto han sido constantes en los estudios realizados hasta el momento sobre el tema<sup>231</sup>.

En ningún caso de las 132 abortadoras se refirió exposición a radiaciones. La amplia conciencia médica y social sobre los efectos indeseables de las mismas en el embarazo y la escasa frecuencia con la que se presentó patología subsidiaria de estudio radiológico en las mujeres embarazadas que abortaron podrían explicar esta circunstancia.

La exposición de la mujer embarazada a radiaciones ionizantes puede suponer riesgos para el embrión y feto, no sólo por la posibilidad de inducción de defectos congénitos, sino por su potencial mutagénico y carcinogénico a largo plazo. El riesgo asociado depende fundamentalmente de la dosis y el momento en que tiene lugar la exposición, siendo el período más susceptible para malformaciones congénitas el comprendido dentro de las 10 primeras semanas de embarazo, contando desde el

primer día de la fecha de la última regla. Aun así, la enorme complejidad y ubicuidad del fenómeno de la radiación hace que generalmente se infraestime la exposición real a radiaciones, no sólo en el embarazo sino en la población general. Así, por ejemplo, la exposición medioambiental a radiaciones no fue considerada, si bien es presumible que sea equiparable tanto en abortadoras como en controles. De igual manera, conviene también recordar que existe una sobrevaloración del riesgo real que comportan las radiaciones ionizantes, en especial las diagnósticas, sobre el embrión y feto<sup>236</sup>, y que en el momento actual no existen evidencias concluyentes de que la exposición a campos electromagnéticos de baja frecuencia (ondas herzianas y radiación óptica), tengan efectos adversos sobre la gestación.

Tampoco se detectó la presencia de anticuerpos en la serología frente a *treponema* en ninguna de las pacientes, ni signos clínicos sugerentes de vaginosis bacteriana. Por ello, el papel de la patología infecciosa materna en el aborto espontáneo de nuestro medio parece muy limitado. Aun así, y en relación con la vaginosis bacteriana, existe la posibilidad de que dicho proceso estuviera presente y no fuera diagnosticado, al no realizarse cultivo sistemático vaginal en las pacientes estudiadas. Los motivos por los cuales no se solicitó sistemáticamente dicha prueba a las pacientes analizadas fueron tres:

1. Un cultivo positivo no supone infección.
2. El cultivo de exudado vaginal puede presentar una alta tasa tanto de falsos negativos como de falsos positivos.
3. No existe una necesaria asociación entre positividad del cultivo y aborto. Así, puede que una infección actúe sobre el embarazo en un momento y que posteriormente, cuando se diagnostique el aborto y se realice el cultivo éste resulte negativo haciendo pensar erróneamente que la vaginosis no intervino en el cuadro. Del mismo modo, puede que un cultivo positivo en el momento del diagnóstico de aborto no implique que exista una infección y que ésta sea la responsable del aborto, pudiendo tratarse de una contaminación de la muestra o de una vaginosis adquirida posteriormente al aborto.

Del mismo modo que la patología infecciosa juega un papel mínimo en la tasa de aborto espontáneo, las trombofilias, clásica y firmemente asociadas al mismo, tampoco parecen ejercer un efecto cuantitativo muy importante. Sólo 1 de las 132 pacientes estudiadas (0,75%) presentaba hiperhomocisteinemia, mientras que en 3 casos (2,25%) se detectó la presencia de anticuerpos anticardiolipina en rango bajo y en otros 3 positividad para el anticoagulante lúpico (dicha positividad fue confirmada a las 6 semanas en todos los casos). En ninguna de las pacientes se encontró la presencia simultánea de dos o los tres factores referidos.

Los anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina o antifosfatidil-serina) se asocian con trombosis venosa y arterial. En el embarazo la trombosis de los vasos placentarios podría ser la responsable de una

insuficiencia placentaria que condujera a la final muerte fetal. También existen pruebas "in vitro" de que estos anticuerpos pueden inhibir la proliferación del trofoblasto, lo que podría perjudicar la implantación<sup>110</sup>. Asimismo, tampoco debe descartarse la hipótesis de que los anticuerpos antifosfolípido sean un marcador de una patología desconocida que produzca el aborto.

Los niveles de anticuerpos de anticardiolipina y anticoagulante lúpico son fluctuantes y no se relacionan con la actividad de la enfermedad, por lo que su negatividad no excluye el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípídico primario (o Síndrome de Hughes). En base a esto cabe esperar que la prevalencia del trastorno referido pueda ser mayor de la encontrada.

De las siete pacientes afectas por una trombofilia en la serie estudiada, sólo una presentaba el antecedente de un aborto anterior. Dicha paciente no era, por tanto, una abortadora de repetición, si bien para llegar a serlo sólo necesita que su cuadro se repita el suficiente número de veces. El aborto de repetición es un concepto teórico que comprende la reiteración de abortos espontáneos un número determinado de veces. Una paciente que presente esta característica será considerada como tal a partir de un determinado momento, pero muy probablemente si existe un factor que condiciona su pronóstico reproductivo, éste esté actuando desde el lapso de tiempo en que la ausencia de antecedentes abortivos no hacía sospechar su condición. Por este motivo debemos de concebir el aborto de repetición como un concepto artificial.

Existen pacientes que presentan algunas características propias que las hacen especialmente propensas al aborto, pero esta propensión no es en sí lo que las define como abortadoras de repetición, sino la recurrencia del aborto. Y como antes se ha señalado, para llegar a ser abortadora de repetición, una mujer sólo tiene que abortar el número suficiente de veces. ¿Existen, por tanto, diferencias entre una abortadora de repetición que cumple los criterios diagnósticos de tal y una mujer que aún no los cumple pero que tendrá posteriormente un número de abortos suficientes para satisfacerlos? Probablemente no y por eso existen dudas razonables acerca del papel médico que esta definición comprende. El aborto espontáneo es una situación tan frecuente que el hecho de que una mujer lo presente no debe ser considerado a priori como un signo de alarma. Parece sensato, por tanto, establecer unos criterios de consenso que establezcan la conveniencia de estudiar estos factores de predisposición entre aquellas mujeres que presenten una tasa de repetición de abortos tan elevada que el azar difícilmente pueda explicar su mal resultado obstétrico. Este es probablemente el valor real del concepto abortadora de repetición: el de seleccionar aquellas pacientes candidatas a estudio por su inexplicable frecuencia de fracaso reproductivo y no el de establecer una entidad clínica diferencial. Por ello, no puede descartarse un importante sesgo de selección en aquellos trabajos que excluyen a las abortadoras de repetición como candidatas a estudio. Igualmente, tampoco debe menospreciarse la posibilidad de que en la evolución del tiempo se produzcan cambios en el estado clínico o analítico de las pacientes abortadoras que puedan ser falsamente interpretados como causa presente desde un primer momento.

En relación a las variables antropométricas recogidas: talla y peso e Índice de Masa Corporal, resulta destacable que el 31,8 % de las mujeres que padecieron aborto espontáneo presentaban sobrepeso y algo más del 9 % eran obesas, no encontrándose casos de bajo peso. Aunque la influencia de esta variable en el aborto espontáneo no ha podido ser confirmada<sup>162,205376</sup>, debemos considerar este hallazgo como un marcador indirecto del estilo de vida de la población abortadora. El hábito de vida sedentario y la ingesta hipercalórica han sido invocados como responsables últimos de estas altas tasas de sobrepeso y obesidad, y como factores de riesgo modificables de gran relevancia en la mortalidad por causa cardiovascular y tumoral. Además de su influencia sobre el aparato cardiovascular, es conocido desde antiguo que tanto el sobrepeso como la obesidad son agentes íntimamente ligados a la disfunción ovulatoria, que a su vez podría explicar buena parte de los problemas reproductivos de estas pacientes. La anovulación podría justificar parte de los casos de esterilidad y la disfunción ovulatoria, mediante una alteración en la maduración folicular y endometrial, una mayor tasa de abortos. En cualquier caso tal circunstancia no ha podido aún ser confirmada.

En la muestra analizada el 17,4% de las mujeres abortadoras presentaban un patrón menstrual anormal en el año previo al momento de la observación; la mayoría presentaban ciclos de larga duración (oligomenorrea), anomalía que puede ser considerada como un reflejo de trastornos ovulatorios subyacentes.

Otro elemento de extraordinario interés por su íntima relación con la disfunción ovulatoria es el metabolismo tiroideo. Estrechamente relacionado con el Índice de Masa Corporal, su distorsión puede ser causa de sobrepeso y obesidad. Además, sus efectos sobre la función reproductiva pueden ejercerse al menos por tres vías: 1) a través de las distorsiones que provoca en la masa corporal, 2) por interferencia directa de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (y por tanto en la maduración folicular) y finalmente, 3) por su vital influencia en la función trofoblástica.

La importancia de la patología tiroidea en la población estudiada queda claramente reflejada en la alta prevalencia de trastornos disfuncionales tiroideos detectada durante la investigación: el 3,78% de las mujeres que padecieron aborto presentaban entre sus antecedentes médicos un hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina. El 0,75% padecían hipertiroidismo, cuyo diagnóstico y tratamiento también era previo al embarazo estudiado. En todos los casos los valores de TSH se encontraban dentro de rangos concordantes con una buena actitud terapéutica. Junto a estos casos de patología tiroidea diagnosticada previamente al embarazo, en la muestra de abortadoras seleccionada, la disfunción tiroidea resultó igualmente la patología médica de nuevo diagnóstico más frecuente, seguida de la infección urinaria y los trastornos del metabolismo hidrogenocarbonado. Afectó al 9,08% de mujeres, siendo tres veces más frecuente la hipofunción que la hiperfunción, si bien la mayoría de los diagnósticos correspondían a hipo e hipertiroidismos subclínicos (niveles plasmáticos normales de T4 libre, con TSH fuera de rangos normales), cuyo diagnóstico no habría sido posible de no haberse realizado la analítica

## DISCUSIÓN

correspondiente. En cualquier caso, la prevalencia de enfermedad tiroidea subclínica resultó superior a la estimada para la población general (calculada en un 5% para el hipotiroidismo y un 2% para el hipertiroidismo).

Podemos afirmar en base a los resultados obtenidos, que existe una alta prevalencia de disfunción tiroidea en la muestra estudiada, mayor que la comunicada por estudios previos de nuestro medio y particularmente evidente en lo que a patología disfuncional subclínica se refiere. La mayor prevalencia de patología tiroidea (clínica y subclínica) puede, por tanto, ser considerada un rasgo característico y diferencial de la población estudiada. El diseño del estudio no permite establecer si esta peculiaridad resulta exclusiva de la población abortadora o si por el contrario es simplemente reflejo de una mayor prevalencia poblacional de trastornos tiroideos (recordemos que la selección del grupo control vino condicionada por un apareamiento en función de ciertas características de los casos incluidos entre las cuales no se encontraba la función tiroidea).

El hecho de que Andalucía, y en particular Jaén, haya sido una de las regiones con endemia de bocio<sup>372</sup> podría justificar buena parte de estos hallazgos. Otro factor posiblemente involucrado en la perpetuación esta endemia es la insuficiente quimioprofilaxis con yoduro potásico a la población general, y en particular a las gestantes. Tampoco puede descartarse que la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad ejerzan una interacción en la frecuente disfunción muestral del metabolismo tiroideo encontrada.

De cualquier forma, ya sea un rasgo poblacional o una característica propia de las abortadoras, resulta muy destacado el papel de la disfunción tiroidea en nuestro medio. Por ello, y por la recíproca interrelación existente entre tiroides y gestación, esta patología debe ser contemplada como uno de los principales problemas potenciales de salud en la mujer embarazada de nuestro medio.

El embarazo influye en la normal función del tiroides, del mismo modo que las disfunciones tiroideas pueden afectar la fertilidad de la mujer, el curso del embarazo establecido, la salud fetal y/o el estado materno-neonatal en el posparto.

Los trastornos del tiroides son consecuencia fundamentalmente de procesos autoinmunitarios que estimulan la producción excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo, tiroxicosis) o provocan destrucción de la glándula y producción insuficiente de hormonas tiroideas (hipotiroidismo)<sup>73</sup>. Las enfermedades autoinmunes de la glándula tiroides son muy frecuentes entre las mujeres en edad reproductiva. La causa más frecuente de bocio difuso es la tiroiditis crónica autoinmune, conocida también como tiroiditis de Hashimoto, en donde la mayoría de las pacientes se encuentran eutiroideas y el diagnóstico se realiza mediante la determinación de títulos altos de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (anti-TPO) o de concentraciones séricas elevadas de anticuerpos contra la tiroglobulina (anti-Tg)<sup>77</sup>.

La fertilidad está disminuida en las pacientes con hipotiroidismo. Suelen asociar cuadros de amenorrea con infertilidad, cuyo origen obedece, de una parte, a un aumento de la TRH (que conlleva un aumento de la PRL) y de otra, a la presencia de anticuerpos antitiroideos<sup>85</sup>. Por ello, se recomienda la determinación de los anticuerpos antitiroideos en mujeres con historia de infertilidad, independientemente de su función tiroidea<sup>75</sup>.

El consejo médico a las pacientes con hipotiroidismo (se conozca con anterioridad o se diagnostique en el transcurso de un estudio preconcepcional o de esterilidad) es lograr niveles adecuados de reposición hormonal previamente a intentar el embarazo. Está demostrado que las madres hipotiroideas no tratadas (tanto clínicas como subclínicas) tienen niños con desarrollo mental deficiente<sup>86</sup>. En las pacientes con hipotiroidismo subclínico, (niveles normales de T3 y T4 con TSH elevada) también se recomienda la suplementación con levotiroxina hasta la normalización de la TSH, especialmente cuando los niveles de TSH son superiores a 10 mU/L<sup>90</sup>.

El hipertiroidismo, por su parte, implica poca afectación de la fertilidad. Además, la enfermedad no empeora con el embarazo. Tratable con antitiroideos y con una frecuente base autoinmune, existe consenso en la recomendación de no realizar tratamiento del cuadro, recomendándose únicamente control de su evolución<sup>90</sup>. El 95% de las veces viene condicionado por una enfermedad de Graves y son los anticuerpos TSI quienes permiten realizar el diagnóstico. En cuanto al hipertiroidismo subclínico, la mayoría de las veces tiene su origen en un exceso de dosificación de tiroxina. En la serie estudiada todos los casos de hipertiroidismo fueron subclínicos no encontrándose ningún hipertiroidismo clínico.

De lo anteriormente expuesto, parece razonable extraer la conclusión de que resultaría conveniente plantear la necesidad de realizar un cribado universal para la enfermedad tiroidea durante el embarazo, particularmente para el hipotiroidismo. Dicho planteamiento ha venido siendo objeto de discusión desde hace varias décadas y aún hoy no existe consenso en torno a si se deben aplicar estrategias de cribaje poblacional, particularmente para la enfermedad subclínica y en individuos asintomáticos<sup>4</sup>.

A finales del año 2004, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, la Asociación Americana del Tiroides y la Sociedad Endocrinológica emitieron un posicionamiento conjunto en torno al cribado de la enfermedad tiroidea subclínica en el embarazo<sup>377</sup>. En él reconocieron que la alta incidencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres en edad reproductiva (estimado en un 5%), y el alto riesgo que éste representa durante el embarazo para el normal desarrollo cerebral fetal y su supervivencia aconsejan la puesta en marcha de un despistaje rutinario de TSH a toda gestante y en aquellas mujeres que planean un embarazo. Sin embargo, es importante destacar la opinión al respecto del American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), quienes, en un pronunciamiento publicado en 2002, señalan que: “*no existen datos suficientes que sustenten un despistaje de hipotiroidismo a toda gestante asintomática*”. Sí contemplan, en cambio, el cribado en gestantes de

alto riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea por historia familiar o personal de enfermedad tiroidea, historia personal de enfermedades autoinmunes o clínica sugestiva de enfermedad tiroidea<sup>378</sup>. Esta última estrategia plantea dos limitaciones principales: en primer lugar, que el estudio de la función tiroidea en pacientes de alto riesgo dejaría sin diagnosticar un tercio de mujeres embarazadas con hipotiroidismo clínico o subclínico<sup>379</sup>. En segundo lugar, que en la práctica clínica habitual, el cumplimiento de los criterios de cribado se ha comprobado extremadamente bajo<sup>379</sup>.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia se manifiesta en similares términos, incluso en aquellos casos de aborto de repetición. Los párrafos que siguen a continuación resumen la posición aceptada por la Sociedad tras la elaboración en el año 2003 de un Documento de Consenso sobre el aborto de repetición:

*“No existe evidencia suficiente para sostener el concepto clásico de que los trastornos endocrinos ajenos al aparato reproductor pueden jugar un papel en el aborto de repetición. Actualmente se acepta que si bien la Diabetes Mellitus y los trastornos tiroideos graves pueden asociarse al aborto de repetición, en estas situaciones suele existir ya previamente clínica manifiesta que conduce al diagnóstico y tratamiento oportunos. Ni la diabetes insulino-dependiente ni los hipo o hipertiroidismos adecuadamente controlados se asocian a un incremento en el índice de abortos. Por tanto, no hay razón para pedir rutinariamente un test de tolerancia a la glucosa o un perfil tiroideo a toda paciente que consulte por aborto de repetición. Sólo en los casos en que existan estigmas clínicos o historia personal sugestiva deberán investigarse estas endocrinopatías.*

*Es en cambio importante recordar en relación a la diabetes, la necesidad de aconsejar a la mujer que intente buscar la gestación en fases de compensación de su enfermedad de acuerdo con los marcadores metabólicos oportunos, dado que es el estado de descompensación metabólica en el periodo peri-implantativo (y no en el momento del aborto) lo que se asocia a la existencia de pérdidas embrionarias en el primer trimestre o a malformaciones congénitas al nacimiento”.*

La falta de consenso sobre el tema probablemente sea el resultado de la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren o no el beneficio del tratamiento con levotiroxina en mujeres embarazadas con hipotiroidismo. Aun así, varios son los autores que han demostrado una disminución en el número de abortos y partos pretérmino en mujeres embarazadas tratadas con levotiroxina, por la presencia de anticuerpos antitiroideos sin distorsiones en los niveles de TSH, o por antecedentes de una terapia previa insuficiente con levotiroxina<sup>96,104</sup>.

Parece, por tanto, que existen indicios razonables para creer que la terapia con levotiroxina en las mujeres hipotiroideas probablemente ejerza un efecto positivo en términos reproductivos. El cribado universal para la patología tiroidea disfuncional sería en ese caso una aconsejable medida de control prenatal, similar a lo que actualmente constituye el test de O’Sullivan para el cribado de la diabetes gestacional.

El análisis del alcance clínico y la carga económica que para la Sanidad Pública puede suponer la puesta en marcha de esta medida queda fuera del propósito de la investigación realizada. En cualquier caso, y asumiendo que el efecto de la

disfunción tiroidea sea tan relevante en el fracaso reproductivo como parece, y que la terapia adecuada supondría una mejora en las tasas de fertilidad, probablemente el efecto global de la medida propuesta sea limitado, pues existen otros muchos factores probablemente involucrados en la “etiología” del aborto. Aun así debemos también contemplar la posibilidad de que la terapia para la regulación tiroidea ejerza alguna acción indirecta sobre estos otros factores “etiológicos”. Sería interesante bajo esta nueva perspectiva, plantear si el cribado universal de la disfunción tiroidea en el embarazo es una medida eficiente en nuestra población o si por el contrario resulta sólo asumible en grupos concretos de la misma como pacientes abortadoras o gestantes con factores de riesgo para el desarrollo de patología tiroidea, donde las prevalencias de disfunción tiroidea son mayores. A la luz de los resultados obtenidos en la presente investigación, y a pesar de que dicho análisis coste-efectividad no ha sido realizado, parece razonable considerar el estudio de la función tiroidea en la población abortadora de nuestro medio, en tanto que resulta frecuente encontrar distorsiones en la misma cuyos efectos, por otra parte, trascienden del puro aspecto reproductivo.

Otra circunstancia a considerar sería el efecto psicológico que dicho estudio podría ejercer en las mujeres que han padecido uno o varios abortos espontáneos y sobre las cuales se cierne un importante grado de incertidumbre causal, si bien cabe también la posibilidad de que éste cribado genere angustia innecesaria e incluso terapias de escaso valor.

Algunos autores recomiendan un estudio de la función tiroidea en toda mujer que realice consulta preconcepcional, con el fin de poder tratar las distorsiones antes del embarazo<sup>4</sup>. Sobre este particular deberemos asumir las consideraciones antes expuestas.

Como previamente se comentó, los trastornos funcionales del tiroides son consecuencia, fundamentalmente, de procesos autoinmunitarios que estimulan la producción excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo, tiroxicosis) o que provocan destrucción de la glándula y producción insuficiente de hormonas tiroideas (hipotiroidismo)<sup>73</sup>.

La autoinmunidad tiroidea es el trastorno de origen autoinmune más frecuente en el humano y afecta a alrededor del 10% de la población femenina<sup>98</sup>. Un reciente metaanálisis<sup>95</sup> ha confirmado la existencia de mayores tasas de aborto entre pacientes con autoinmunidad tiroidea, respecto de las pacientes que no la padecen. En cualquier caso, conviene no olvidar que la existencia de asociación no necesariamente implica causalidad. ¿Cómo puede, entonces, explicarse esta estrecha asociación entre autoinmunidad tiroidea y aborto espontáneo? Existen varias teorías:

1.- El aborto podría aparecer como consecuencia directa de la elevación de los anticuerpos antitiroideos. Se ha encontrado mayores títulos y avidéz de los anticuerpos tiroperoxidasa (TPO) entre las mujeres que abortan, respecto de las que presentan un parto a término<sup>99</sup>.

## DISCUSIÓN

2.- Puede que los anticuerpos antitiroideos sean un marcador de otra enfermedad aún desconocida basada en una autoinmunidad hiperactiva frente a la unidad feto-placentaria. En las pacientes con aborto recurrente existe un aumento en el recuento de células B CD5/20-positivas, respecto de las mujeres no abortadoras o aquellas con un único aborto<sup>100</sup>.

Además nuevos datos apuntan hacia una función anormal de las células T en aquellas mujeres con anticuerpos antitiroideos, quienes además presentan mayores recuentos endometriales de dichas células, respecto de los controles<sup>101</sup>.

El aborto también se relaciona con otros síndromes autoinmunes como el antifosfolípido y el lupus eritematoso sistémico. Con cierta frecuencia los anticuerpos anticardiolipina y antitiroideos coexisten, pero no se dispone de evidencias que justifiquen la asociación entre aborto y autoinmunidad tiroidea en base a una coexistencia de autoanticuerpos<sup>95</sup>.

3.- Podrían existir factores de confusión no inmunológicos, diferentes entre mujeres seropositivas y seronegativas. En una cohorte de mujeres eutiroideas, familiares de mujeres con enfermedad autoinmune tiroidea, aquellas que presentaban anticuerpos anti-TPO eran de mayor edad que las que no los presentaban y además sus valores séricos de TSH eran discreta, pero significativamente, superiores. ¿Podrían explicar estos factores las diferencias observadas en términos de tasas de aborto?<sup>102</sup>.

Como la edad es un importante factor en relación con el aborto, puede que ésta última condicione parte de las diferencias encontradas en cuanto a tasas de embarazo. Por otra parte, las mujeres eutiroideas con anticuerpos TPO tiene valores de TSH ligeramente superiores que las que no los presentan. Esto podría indicar menos reserva tiroidea en circunstancias de una mayor demanda de hormonas tiroideas, como el embarazo<sup>103</sup>.

El hipotiroidismo se asocia con infertilidad y con mayores tasas de aborto. Estas tasas de aborto, similares tanto en el hipotiroidismo clínico como en el subclínico, disminuyen drásticamente cuando se realiza terapia de sustitución con T4<sup>104</sup>. Además, las mujeres con aborto de repetición eutiroideas y con anticuerpos TPO disminuyen sus tasas de aborto cuando se les administra extracto de hormona tiroidea<sup>96</sup>. Por tanto, puede que el fallo tiroideo leve asociado a la presencia de TPO explique parte de la asociación existente entre autoinmunidad tiroidea y aborto.

En la serie analizada, 5 de los 12 casos de patología tiroidea de nuevo diagnóstico presentaban títulos de anticuerpos antitiroideos elevados (antitiroglobulina y antiTPO/microsomales). En todos ellos se encontraban presentes ambos tipos de anticuerpos, correspondiendo todas las observaciones a pacientes diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico. Debemos tener aquí en cuenta que de los 12 casos sólo 3 correspondían a pacientes con hipertiroidismo. Los valores de

TSH en estas pacientes oscilaban entre 5,12 y 11,46  $\mu\text{U/ml}$  (en 3 de los 5 casos los valores de TSH fueron superiores a 10  $\mu\text{U/ml}$ , límite de referencia a partir del cual no existen controversias en torno a la necesidad de iniciar terapia)<sup>377</sup>. Igualmente, pudo detectarse la presencia de anticuerpos antitiroideos en 18 pacientes abortadoras, cuyas determinaciones de TSH y T4 resultaron comprendidas dentro de los rangos normales (suponían un 13,63% del total, aunque aquí se incluyó a dos pacientes diagnosticadas previamente al embarazo de hipotiroidismo de causa autoinmune, que recibían tratamiento con levotiroxina). En dos de estos casos únicamente se encontraron elevados los títulos de anticuerpos antiTPO/microsomales, mientras que en el resto (n=16) tanto éstos como los anticuerpos antitiroglobulina pudieron ser identificados. Los dos casos previamente referidos de pacientes con diagnóstico pregestacional de hipotiroidismo de causa autoinmune presentaban elevación en ambos tipos de anticuerpos.

La frecuencia poblacional de autoinmunidad en mujeres eutiroideas de edad fértil se estima en base a la incidencia de anticuerpos para tiroperoxidasa y tiroglobulina. Las series más amplias la calculan en torno al 11-13 %, valor en consonancia con lo obtenido en nuestra serie abortadora, donde la tasa<sup>25,94</sup> se sitúa en el 13,63%.

Las mujeres eutiroideas con autoanticuerpos antitiroideos presentan un riesgo aumentado de sufrir complicaciones durante el embarazo y de adquirir tiroiditis posparto<sup>25</sup>. Se cree que la mayor tasa de abortos descrita entre estas pacientes puede deberse a que la presencia de anticuerpos aumenta el estado inmunitario, lo cual afecta de forma adversa a la unidad fetoplacentaria<sup>25</sup>. Por otra parte, recientes estudios han podido comprobar un descenso en las tasas de aborto cuando se administra levotiroxina<sup>25,95</sup>.

En base a estos hallazgos, y dada la estrecha relación existente entre autoinmunidad tiroidea y aumento de complicaciones materno-fetales (asociación independiente del status hormonal)<sup>96</sup>, algunos autores consideran indicada la puesta en marcha de un cribado para la detección de la enfermedad autoinmune tiroidea, similar al antes referido para el hipo e hipertiroidismo. Las estrategias ensayadas, que incluyen la determinación sistemática de TSH o anticuerpos antitiroperoxidasa, no sólo han demostrado ser clínicamente útiles sino que además resultan coste-efectivas<sup>97</sup>. La determinación de anticuerpos antitiroideos es útil para el diagnóstico de la enfermedad de Hashimoto y para predecir el hipotiroidismo neonatal y la tiroiditis posparto<sup>75</sup>. Además, si los anticuerpos antitiroideos están presentes en el primer trimestre, el 40% de las pacientes desarrollarán hipotiroidismo. Esto convierte al cribado de autoinmunidad tiroidea una interesante medida no sólo de control prenatal sino de salud poblacional<sup>380</sup>.

En relación a la patología médica cuyo diagnóstico tuvo lugar en la gestación estudiada, aparte de los trastornos del funcionalismo tiroideo antes comentados, destacaron por su frecuencia los trastornos del metabolismo hidrocarbonado y las infecciones urinarias, que afectaron al 3,03% y 1,51% de las pacientes abortadoras, respectivamente. Estos tres grupos de patologías abarcaron el 52% de los

diagnósticos, siendo el resto de procesos hallazgos casi anecdóticos, teniendo en cuenta su baja prevalencia.

Contrariamente a lo que ocurre con la patología tiroidea, donde existe una alta prevalencia muestral, superior a las tasas comunicadas en la bibliografía, la frecuencia de diabetes gestacional e infecciones urinarias en el grupo analizado resulta inferior a lo esperable. El principal factor que puede justificar estos resultados es la escasa duración media de los embarazos estudiados. Probablemente se hubieran diagnosticado más casos si la evolución de los mismos hubiera sido mayor. Una mayor exposición temporal, al “factor de riesgo embarazo”, la existencia de más ocasiones para someter a las pacientes a las técnicas diagnósticas necesarias y las propias modificaciones que los cambios fisiológicos del embarazo introducen en el organismo materno, capaces de aumentar la predisposición materna a padecer estas patologías, habrían traído consigo una mayor tasa de diagnósticos (por mayor frecuencia de patologías y por ser también mayor el tiempo de observación).

Por otra parte, la autoreferencia de la patología padecida podría ser un procedimiento deficiente para la recogida de datos. Aunque la encuesta trató de abarcar cualquier posible patología, es posible que alguna pasara desapercibida. La historia clínica digital, pendiente de implantación en el momento del estudio, habría permitido probablemente, un más fiel control histórico de las patologías y fármacos consumidos.

Como antes ha sido comentado, durante el embarazo existen ciertos cambios en la fisiología materna que condicionan un mayor riesgo para el padecimiento de patología. Sirvan como ejemplo el aumento de peso y de las concentraciones plasmáticas de hormonas diabéticas asociadas al embarazo, la ectasia urinaria o la aparición de una glucosuria fisiológica. Estos factores actúan desde el primer momento en la embarazada, pero evidentemente la intensidad con que lo hacen es variable y en general creciente conforme la edad gestacional aumenta. Por ello, los riesgos de padecer una patología y de que ésta sea diagnosticada aumentan conforme lo hace la gestación.

Se estima que en nuestro medio la diabetes afecta al 6-14% de las gestantes, aunque esta prevalencia depende de la población estudiada y de la estrategia diagnóstica empleada<sup>46</sup>. En la muestra estudiada de abortadoras, ninguna paciente había sido diagnosticada de diabetes previamente al embarazo. Cuando a estas pacientes se les determinó una glucemia basal en ayunas, dos mujeres presentaron valores de glucosa en sangre que permitían realizar el diagnóstico de Diabetes Mellitus (1,51% del total) y otras dos, concentraciones de glucosa superiores al umbral considerado normal, pero inferiores al límite diagnóstico de diabetes. Estos casos son conocidos como estados de Intolerancia a Hidratos de Carbono (IHC) y pueden ser considerados como un estado prediabético de latencia variable. El Proceso Asistencial de Embarazo actualmente vigente en Andalucía contempla la realización de un cribado universal de la diabetes gestacional a las 24-28 semanas de embarazo. En pacientes con riesgo aumentado de padecerla se realiza esta misma

prueba de cribado en los tres trimestres. Con esta estrategia la tasa de diabetes gestacional en nuestro Área Sanitaria ronda el 12,3%, valor concordante con la bibliografía nacional publicada al respecto<sup>46</sup>.

Como antes se comentó, existen varios factores asociados a la cronología del embarazo que condicionan una tasa real de diabetes probablemente mayor que la encontrada. Aparte de estos, existen también limitaciones inherentes a las propias pruebas diagnósticas cuya interferencia puede justificar una infraestimación de la frecuencia real de la patología en la población. Al margen de los falsos positivos y falsos negativos que cualquier test presenta, asociados a su sensibilidad y especificidad, debemos tener en cuenta que la determinación de una glucemia basal en ayunas es un marcador deficiente, no sólo del estado diabético sino de su intensidad. Es factible que un paciente diabético presente glucemias normales en muchos momentos del día y que ello nos haga interpretar erróneamente que no lo es, si la determinación de glucosa se realiza en ese momento, y es que en una variable cuantitativa continua, una determinación puntual no aporta más información que la que permite obtener el valor de un punto procedente de una línea. En cualquier caso, la glucemia basal en ayunas es reconocida internacionalmente como procedimiento diagnóstico de diabetes. Lo que resulta indiscutible es su escaso valor para definir la intensidad del proceso, pues la metabolopatía asociada a la diabetes no depende del estado glucémico en ayunas sino del control metabólico global conseguido a lo largo del tiempo. Para este fin existen fieles marcadores como la hemoglobina glicosilada.

Las repercusiones de la diabetes sobre el producto de la concepción se pueden clasificar en dos tipos: embriopatía diabética (provoca aborto y malformaciones congénitas, que acontecerán en la primera mitad de la gestación), y fetopatía diabética (causa alteraciones del crecimiento y metabolismo, retraso de la maduración, especialmente pulmonar, pérdida de bienestar fetal y mortalidad fetal) en la segunda mitad de la gestación. Todas estas complicaciones dependen del grado de trastorno metabólico existente a lo largo de toda la gestación y no sólo del inmediato a su presentación. Dada su especial relevancia en relación con el tema que nos ocupa, señalaremos aquí que las malformaciones congénitas más frecuentes asociadas a la diabetes son las cardíacas y las del sistema nervioso y esquelético. Entre dos y cinco veces más frecuentes entre las diabéticas que en la población libre de dicho padecimiento y con una etiología probablemente multifactorial, se relacionan con la hiperglucemia, que se traduce en un aumento de los niveles de hemoglobina glicosilada durante el periodo de organogénesis precoz (de la 5ª a la 8ª semana de embarazo)<sup>50</sup>. Puede que la hiperglucemia actúe alterando los lípidos de membrana o liberando radicales libres. También se ha especulado con que la teratogenicidad aumente entre embriones genéticamente predispuestos o que existan niveles alterados de glucosaminoglicanos, metales o inhibidores de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) en estas pacientes, pero los datos aportados resultan aún insuficientes<sup>51</sup>.

Se desconoce la incidencia real del aborto en las mujeres diabéticas, aunque se han comunicado tasas que oscilan<sup>46</sup> entre el 6 y el 29%. Tampoco es del todo

conocida la fisiopatología subyacente a dicha complicación, aunque se baraja la hipótesis de la alteración vascular placentaria, responsable de una deficiente nutrición embrionaria. Por otra parte, es probable que un alto porcentaje de huevos abortivos contengan anomalías estructurales importantes. En cualquier caso sí es evidente que existe una estrecha relación entre aborto y control metabólico en el periodo periconcepcional, de manera que la frecuencia del primero aumenta cuando los niveles de hemoglobina glicosilada están elevados<sup>52</sup>.

Al amparo de estas premisas cabe plantear aquí si la realización de un test de cribado universal a las 24-28 semanas de embarazo no resulta un procedimiento tardío. La aplicación de una prueba de cribado muy específica viene siendo motivo de intensa controversia desde hace años. Frente a los autores que defienden un cribado sistemático y riguroso basándose en los potenciales efectos deletéreos de la diabetes sobre el embarazo, surgen grupos muy críticos que consideran desproporcionada la medida, sustentando su argumento en las altas tasas de gestantes que son catalogadas erróneamente como diabéticas y los buenos resultados obstétricos obtenidos en la mayoría de pacientes, que suelen recibir cuidados prenatales mínimos<sup>50</sup>. Lo que sí resulta evidente es que, de un modo u otro, este abordaje diagnóstico no contempla acción alguna sobre las fases iniciales de la gestación, cuando el embrión es precisamente más vulnerable a la acción del estrés metabólico inducido por la hiperglucemia. Se ha podido constatar que un mal control metabólico de la diabetes en el momento de la concepción no sólo implica un mayor riesgo de aborto sino que incrementa el riesgo de defectos congénitos en el Sistema Nervioso Central (Defectos del Tubo Neural), cardiopatías (malposición de grandes vasos), alteraciones del macizo orofacial (labio leporino), alteraciones de miembros y de la columna<sup>59</sup>. En base a esta circunstancia, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia recoge la indicación clínica para proponer el cribado de diabetes gestacional en el primer trimestre a todas aquellas mujeres que presentan factores de riesgo para padecerla. El aborto habitual es uno de estos factores de riesgo<sup>50</sup>.

No ocurre así con el antecedente de uno o dos abortos no consecutivos, incluso aunque haya otros factores de riesgo moderado asociados, como puede ocurrir en nuestra muestra, donde se encuentra una alta prevalencia de sobrepeso. Resultaría interesante plantear estudios de efectividad y eficiencia diagnóstica en la línea señalada, por sus implicaciones en términos reproductivos y de salud general. El embarazo es una excelente oportunidad para detectar factores de riesgo y patologías que de no ser investigadas podrían pasar desapercibidas. Sirva como ejemplo la serie estudiada, donde se detectaron unas tasas relevantes de patología tiroidea, infecciosa y del metabolismo hidrocarbonado, en pacientes que eran completamente ajenas a tal hecho (cuando en la encuesta inicial se interrogó a las mujeres acerca de su patología, sólo de detectaron 5 casos de hipotiroidismo y otras 11 patologías distintas de valor testimonial, en tanto que afectaban a una sola mujer cada una de ellas). La investigación supuso el desenmascaramiento de trastornos subsidiarios de tratamiento, probablemente previos al embarazo y que afectaban al estado de salud de las mujeres que los padecían, pudiendo incluso condicionar el pronóstico de la gestación estudiada. En contadas ocasiones el médico podrá contar con la motivación suficiente por parte de la mujer para acudir a consulta e instaurar

medidas terapéuticas y profilácticas en salud. El sentimiento de responsabilidad sobre el riesgo fetal actúa como aliado en este continuo desafío sanitario y es a la vez responsable de frecuentes consultas.

En la serie estudiada, la mitad de las pacientes consultaron al médico fuera de las consultas programadas. Los motivos de consulta más frecuentes fueron el sangrado vaginal seguido del dolor abdominal y las infecciones a distintos niveles. La elevada frecuencia del cuadro de amenaza de aborto en el curso de los embarazos estudiados debe ser considerada el primer factor responsable de la alta tasa de frecuentación en consulta, aunque puede que en realidad no sea sino el reflejo sintomático de un embarazo abocado a la detención.

Uno de los síntomas más trascendentes en relación con el aborto espontáneo es la fiebre materna. Existen referencias en investigación animal que reconocen la hipertermia materna como un teratógeno. En base a estos hallazgos se sospecha un efecto equiparable en humanos.

Existe asociación confirmada entre hipertermia materna y aborto espontáneo. También entre hipertermia y malformaciones cardíacas y del sistema nervioso central, siempre que la temperatura sea de al menos 38,9 grados centígrados y persista varios días<sup>39</sup>. En esta circunstancia se encontró el 2,27% de las abortadoras, aunque sobre este particular deberá mantenerse un cierto grado de reserva, pues la fiebre es una variable con frecuencia difícil de recoger.

Aunque en la encuesta se recogió explícitamente la definición de fiebre y posteriormente se confirmó el patrón de hipertermia en aquellas mujeres que la habían padecido, no resulta aventurado sospechar que probablemente hubo más pacientes afectas de las referidas. Es probable que hubiera mujeres que no recordaran el episodio febril si éste se encontraba alejado del momento de la observación o si su repercusión clínica no fue importante. Igualmente, es bastante probable que algunas mujeres no determinaran la temperatura que presentaron en aquel momento, circunstancia que excluye la posibilidad de incluir estas pacientes como afectas por dicho factor de riesgo. En el lado contrario se encontrarían aquellas pacientes que sí padecieron el episodio y que pudiendo evitarlo no lo hicieron. Existe una tendencia generalizada a infravalorar el riesgo real de la hipertermia en el embarazo. Dicha circunstancia y el temor a usar fármacos durante la gestación pueden suponer en no pocas ocasiones un riesgo evitable para el embarazo insuficientemente controlado.

Un aspecto a considerar en los estudios de asociación con un diseño como el empleado es la posibilidad de que exista un sesgo en la recogida de datos, en relación con el factor recuerdo de exposición a una determinada variable. Es bien conocido que aquellas pacientes que sufren un determinado trastorno tienen una mayor propensión a recordar su exposición a posibles factores de riesgo para padecer el mismo que aquellas que actúan como controles libres de afección.

En otras ocasiones existe sesgo en la recogida de datos por una ocultación consciente o inconsciente de la exposición. El ejemplo típico de esta situación es la “atenuación” en el consumo declarado de ciertas sustancias socialmente estigmatizantes como alcohol, tabaco, drogas, fármacos.... Aunque esta tendencia a atenuar el grado de exposición real afecta tanto a las de mujeres afectas por aborto como a las de embarazadas sin esta complicación, el grado de atenuación suele ser mayor en las primeras. Aun así, la exposición declarada a estas sustancias (tabaco, alcohol, café, té, cola y drogas de abuso) en la serie de abortadoras estudiada, resultó significativa.

Respecto de las bebidas estimulantes, destaca por su gran prevalencia e intensidad de exposición el consumo de café. Algo menos de la quinta parte de las embarazadas lo consumían habitualmente en cantidades superiores al umbral a partir del cual se ve incrementado el riesgo de aborto espontáneo y teratogenia. La amplia aceptación social de su patrón de consumo, el hecho de que el café sea considerado un elemento más de la dieta y el desconocimiento en torno a su alto contenido en cafeína, así como su asociación a efectos obstétricos desfavorables, podrían justificar en parte estos hallazgos.

En cuanto al consumo de alcohol, no resultó muy extendido entre la población abortadora de modo habitual, pero sí de forma ocasional. Tampoco debe menospreciarse que la prevalencia para el consumo habitual durante el embarazo fue del 3%. Sí resultó muy significativa la reducción en el hábito enólico una vez que la gestación era conocida. Este hecho parece asentar en la estigmatización que éste hábito confiere en la mujer embarazada y la amplia conciencia social existente en torno a los riesgos asociados a su abuso en el embarazo. El consumo de alcohol durante el embarazo incrementa el riesgo de aborto espontáneo (particularmente aquel de tipo precoz), bajo peso al nacer y muerte fetal. Además cuando hablamos de alcoholismo existe una frecuente asociación del mismo con malnutrición y otros hábitos poco saludables que afectan negativamente sobre el embarazo<sup>162</sup>.

La Guía para la Prevención de Defectos Congénitos, editada por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España en 2006, desaconseja totalmente la ingesta de alcohol en la gestación, ya que no se conoce cuales son los niveles mínimos seguros tolerables<sup>161</sup>.

También resultó frecuente el hábito tabáquico, que alcanzó una prevalencia del 33%. Tal proporción se encuentra en consonancia con lo publicado previamente en la bibliografía, aunque dentro de las mayores tasas comunicadas.

Según el Ministerio de Sanidad, el problema más importante en España actualmente y en relación con el embarazo, es la elevada incidencia de hábito tabáquico entre las mujeres en edad fértil. Datos del Instituto de la Mujer confirman la existencia de al menos un 21,5% de fumadoras que consumen de más de 10 cigarrillos al día<sup>161</sup>.

Los efectos del tabaco sobre la gestación son muy precoces y está descrito que los metabolitos de la nicotina alcanzan al embrión y se acumulan en sus tejidos a una edad tan temprana como las 7 semanas gestacionales<sup>188</sup>.

Todas las sustancias del tabaco atraviesan la barrera placentaria. De los 2500 productos químicos que contiene el humo del cigarrillo, no se sabe con certeza cuáles son nocivos para el desarrollo del fetal, pero lo que si se conoce es que tanto la nicotina como el monóxido de carbono pueden ser perjudiciales para el feto<sup>161</sup>.

El mecanismo por el cual el tabaco ejerce su efecto pernicioso sobre la gestación, es múltiple:

1.- La exposición materna al humo del tabaco modifica los niveles plasmáticos de estroprogestágenos, hormonas íntimamente ligadas al mantenimiento del embarazo. Es bien conocido que tanto la síntesis de progesterona como la excreción urinaria de estrógenos se ven disminuidas en fumadoras, probablemente como consecuencia del efecto citotóxico que los alcaloides del tabaco ejercen sobre el trofoblasto<sup>186,189</sup>.

2.- El consumo de tabaco ejerce un claro efecto vasoconstrictor, mediado por la descarga adrenal que provoca la nicotina. Tal efecto reduce el flujo placentario y provoca hipoxia materno-fetal, fenómeno en el que también intervendrán la exposición al monóxido de carbono de la combustión, la inhibición de los enzimas respiratorios por parte de la nicotina y la síntesis de carboxihemoglobina<sup>160,190</sup>.

3.- El tabaco es un potente genotóxico<sup>186</sup>. Dicho efecto está mediado por la activación de los componentes neutros de la fase particulada mediante enzimas halladas en múltiples tejidos, siendo los compuestos más importantes los benzopirenos y los dibenzoantracenos. Una vez activadas, estas moléculas tóxicas por sí mismas o alguno de sus metabolitos reactivos forman uniones covalentes de alta afinidad con el material genético, dando lugar a la formación de aductos.

Una medida de la inestabilidad genética inducida por compuestos genotóxicos, además de la presencia de mutaciones en genes diana asociados con el hábito fumador, es el incremento en la formación de micronúcleos, visibles fácilmente en cultivos celulares humanos<sup>186,192,193,194</sup>.

Muchos carcinógenos químicos del tabaco pueden ser activados metabólicamente al interaccionar con moléculas intracelulares, produciendo de este modo daño genético. Recientemente diversos autores han detectado la presencia de metabolitos específicos del tabaco en la orina de recién nacidos de fumadoras activas y pasivas, lo que sugiere un posible efecto genotóxico del humo del tabaco desde etapas precoces del desarrollo embrionario<sup>195,196</sup>.

Se especula con la posibilidad de que el tabaco, además de de distorsionar la función ovárica y trofoblástica, altere la motilidad de la trompa de Falopio, perturbando el transporte de los gametos y el cigoto<sup>197</sup>.

## DISCUSIÓN

Aunque es conocido que el humo del tabaco contiene numerosas sustancias teratogénicas, los más recientes estudios no encuentran datos que sugieran la existencia de malformaciones fetales específicas asociadas al consumo materno de tabaco<sup>198</sup>.

Existen pruebas sólidas acerca de la falta de fiabilidad de un autoinforme como medida del nivel de consumo de tabaco en los ámbitos de asistencia sanitaria, especialmente en la atención materna. Este hallazgo implica que los ensayos que no validan el nivel de consumo de tabaco tienen probabilidad de presentar errores de medición considerables y, por lo tanto, un poder estadístico reducido para identificar los efectos verdaderos<sup>199</sup>.

El riesgo para el feto está directamente asociado al número de cigarrillos. Se ha podido constatar que el abandono del hábito tabáquico en el primer trimestre evita los efectos deletéreos, y que si no se consigue en el segundo trimestre, pero si en el tercero, se obtienen mejores resultados que si se continúa fumando. En relación con el aborto espontáneo, el riesgo de padecerlo, aun mínimo, ha sido confirmado en fumadoras de más de 10 cigarrillos por día<sup>161</sup>.

En la serie estudiada la tasa de tabaquismo fue del 33,3%. Aparte de las fumadoras habituales, un 2,27% del total de pacientes (3 casos) referían haber fumado ocasionalmente durante el embarazo. Estas tasas resultan concordantes con los rangos comunicados en la bibliografía, pero en los límites superiores.

En relación con el consumo de sustancias potencialmente embrio y fetotóxicas, la utilización de fármacos en el embarazo merece un capítulo aparte.

El 81,06% de las abortadoras consumieron algún fármaco durante el embarazo estudiado, incluyendo dentro de este consumo la profilaxis prenatal recomendada con suplementos de yoduro potásico y folatos, los suplementos polivitamínicos y cualquier tipo de preparado comercial de origen natural o sintético comercializado como terapia o prevención de alguna patología. Si se excluye como consumo de fármacos la terapia profiláctica prenatal con yodo y/o folatos, el porcentaje de abortadoras que empleó algún preparado farmacológico durante el embarazo disminuye hasta el 31,81%. La polimedicación, en cambio, resultó infrecuente: el 6,81% del total de abortadoras consumieron dos fármacos y el 0,75% tres.

Los fármacos más frecuentemente utilizados fueron: paracetamol, ibuprofeno, progesterona, tiroxina, amoxicilina, FSH, LH, ácido acetilsalicílico, ácido clavulánico, metamizol y tetracepam. La clasificación de riesgo FDA incluye el primero como un fármaco de categoría B, igual que ocurre para los casos de ibuprofeno, amoxicilina, ácido clavulánico y progesterona. La tiroxina, por su parte, es un fármaco de categoría A, el ácido acetilsalicílico un categoría C, el tetracepam pertenece al grupo D y tanto FSH como LH son considerados fármacos de categoría X (formalmente contraindicados en el embarazo). Finalmente, y en lo que respecta al

metamizol, no se encuentra incluido dentro de ninguna categoría FDA, pero su empleo durante el embarazo se desaconseja en la ficha técnica de los laboratorios fabricantes. En base a esto, el porcentaje de pacientes abortadoras que utilizaron fármacos contraindicados en la gestación alcanzó el 2,27%, mientras que la tasa de mujeres expuestas a fármacos de categoría C (fármacos con una clara evidencia de riesgo teratogénico, aunque con beneficios que pueden hacerlos aceptables a pesar del riesgo que comporta su uso durante el embarazo) ascendió hasta el 7,57%.

En cualquier caso, estos datos merecen ciertas matizaciones:

1.- La amplia variabilidad existente en la bibliografía sobre el consumo de fármacos durante el embarazo hace difícil ponderar el valor específico de los resultados previamente reseñados. En general, el patrón encontrado de consumo de fármacos en las mujeres abortadoras puede considerarse concordante con los datos publicados en las más recientes series nacionales y europeas para mujeres embarazadas, tanto en la tasa de utilización como en las sustancias consumidas<sup>214,217,218,219,220</sup>.

El consumo de fármacos de las categorías C y D fue sensiblemente inferior a lo comunicado en la bibliografía. Igual ocurrió para el empleo de medicamentos no categorizados dentro de la clasificación FDA. En cambio, existió una mayor tasa para el consumo de fármacos de categoría X (2,27% frente a 1,6%)<sup>218,219</sup>.

La extendida tendencia entre obstetras y médicos generalistas por prescribir fármacos a la embarazada según los criterios de riesgo definidos por la FDA puede justificar en parte los resultados obtenidos. En cualquier caso, conviene no dejar de lado el hecho de que sus embarazos quedaran interrumpidos precozmente por un aborto espontáneo, lo que podría condicionar una atenuación tanto en la tasa total de exposición a fármacos como el propio patrón de consumo de los mismos.

2.- Además, el consumo de fármacos durante el embarazo fue recogido en función de la cronología, de modo que se incluyó la utilización de sustancias desde la fecha de última regla. Este límite retrospectivo, universalmente aceptado, comprende la fase de desarrollo folicular y ovulación previa a la fecundación que trajo consigo la gestación estudiada. Por ello, existe un plazo breve de tiempo, de unos 14 días en promedio, en el cual aún no existía embarazo y en el que las mujeres pudieron consumir fármacos que posteriormente fueron recogidos en la encuesta. La influencia que este sesgo introduce es mínima y podría incluso ser aceptada por cuanto que cabe la posibilidad de que el fármaco ejerza una acción perniciosa sobre el embarazo, no actuando sobre el embrión o feto, sino sobre los gametos de los cuales deriva.

3.- Los casos en los que se utilizó FSH y LH recombinante fueron consecuencia directa de la aplicación de técnicas de reproducción asistida. Ambos fármacos pertenecen a la categoría D de la FDA y su consumo en estas mujeres supuso la mitad de la prevalencia calculada de pacientes expuestas a fármacos de tal categoría. Para estos casos son aplicables las consideraciones en el apartado anterior expuestas.

## DISCUSIÓN

En relación con la clasificación de los fármacos según la FDA, debemos señalar aquí ciertos elementos “limitantes” que son motivo continuo de controversia en la clase médica:

- Los estudios en animales en los cuales se basan ciertas categorías son orientativos, pero no extrapolables a la especie humana. La talidomida, por ejemplo, no demostró ser teratógena en los ensayos realizados con roedores y, sin embargo, está contraindicada en el embarazo (categoría X). Un caso contrario podría ser el del ácido acetilsalicílico, que ha mostrado efectos teratogénicos y embriocidas en animales (categoría D), pero no ha manifestado teratogenia en estudios controlados realizados en humanos. Por otra parte, hay que destacar que los estudios en embarazadas son retrospectivos, ya que no es éticamente aceptable realizar ensayos clínicos de este tipo. Tal hecho hace que solamente se disponga de experiencia con los fármacos más antiguos. Además, resulta enormemente dificultoso establecer una relación causa-efecto entre fármaco y resultado adverso ya que se trata de un problema en el que intervienen múltiples factores.

- Muchos principios activos no tienen ninguna categoría asignada por la FDA. Fármacos de uso muy común en Europa (como el metamizol o el deflazacort) no están comercializados en Estados Unidos.

- En la categoría C se encuadran casi dos terceras partes del total de medicamentos aprobados. Dicha circunstancia responde a los rigurosos criterios de la clasificación FDA, que precisa de datos de alta calidad, difícilmente obtenibles<sup>219</sup>.

Los efectos nocivos que los fármacos administrados a la madre pueden tener sobre el feto han sido conceptualizados en tres tipos: teratogenia, efectos indeseables sobre el desarrollo y efectos secundarios sobre el feto y/o neonato. Los mecanismos de lesión embrio-fetal son múltiples: la acción que pueden producir sobre el material hereditario, las alteraciones del crecimiento de los tejidos, la detención o modificación de la morfogénesis normal y la destrucción celular. Por su parte, la variabilidad en la expresión del potencial teratogénico de un medicamento depende de factores como la dosis consumida, el período del embarazo en que se administró, la interacción con otros factores ambientales (por ejemplo la multiterapia) y la susceptibilidad individual de la madre y el feto<sup>212</sup>.

Lógicamente, cuanto más inmaduro es el producto de la concepción, más sensible resulta a los posibles agentes nocivos. Pero, además del agente en sí, interesa el momento en que actúa a modo de noxa farmacológica. El amplio conocimiento actualmente existente sobre desarrollo embriológico humano permite tener bien establecido el momento de mayor vulnerabilidad para cada órgano o sistema de órganos.

El creciente desarrollo de la genética está demostrando que los agentes agresores prenatales de naturaleza ambiental actúan sobre un terreno genéticamente

predispuesto, por lo que existe una relación estrecha entre genotipo y ambiente en lo relativo a la teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos. Esto explica el hecho de que un mismo medicamento no presente la misma potencialidad teratogénica en dos gestantes que lo hayan consumido en el mismo período y con igual dosis. Las diferencias podrían residir en la existencia de defectos génicos que conllevaran una alteración en un metabolito o enzima que intervenga en la vía metabólica de la degradación de dicho medicamento<sup>213</sup>.

En cualquier caso, no todas las malformaciones pueden ser atribuidas al uso de fármacos. El 40% son de origen desconocido y sólo un 5- 9% del total pueden ser atribuidas a factores ambientales como agente único. Entre estos factores ambientales se incluyen la enfermedad o infección de la madre, los productos químicos y los fármacos. Las malformaciones congénitas debidas a factores estrictamente medioambientales afectan al 0,1-0,2% de todos los nacidos vivos y solamente una pequeña parte de éstas son debidas a fármacos que actúan como teratógenos. Se calcula que del 2 al 5% de las anomalías congénitas son atribuidas a fármacos<sup>214,216</sup>, pero lo más importante es que aunque sean un porcentaje muy bajo, serían evitables en la mayoría de los casos.

Sin embargo, los posibles efectos perniciosos asociados al consumo de fármacos durante la gestación trascienden de la teratogenia y comprenden procesos tan dispares como la hipertermia materna asociada a ciertas reacciones de hipersensibilidad y las múltiples descompensaciones homeostáticas que cualquier sustancia química externa puede introducir, tanto en la fisiología de la madre como en el producto de la concepción<sup>222</sup>.

Existen dos factores relevantes en relación con el elevado consumo de fármacos en el embarazo: el primero el incremento de la edad a la que las mujeres están teniendo los hijos (la mayor edad hace que aumente el número de mujeres con patologías diagnosticadas antes de quedar embarazadas); el segundo, el hecho de que haya crecido el número de embarazos en condiciones médicas que antes se creían incompatibles con la gestación (sirvan como ejemplo el lupus eritematoso sistémico o las enfermedades cardíacas). Ambos son, sin duda, dos factores a contemplar a la hora de realizar cualquier valoración sobre el uso de fármacos en el embarazo. En el caso concreto de la serie estudiada, donde la patología médica previa al embarazo y subsidiaria de tratamiento farmacológico afectó al 12,12% de pacientes y las enfermedades de nueva aparición al 25,74%, podemos afirmar que la mayoría de tratamientos (el 30,4 del 31,81% antes referido) respondieron a una indicación médica. El 50,8% de los fármacos consumidos por las abortadoras fueron prescritos por su médico de cabecera. El obstetra fue el segundo prescriptor en orden de frecuencia, con un 35% de las indicaciones, seguido por el matrn (5,1%) y el farmacéutico (0,9%). La justificación al gran volumen de prescripción de Atención Primaria responde al vigente proceso asistencial para el control de la gestación en nuestra área sanitaria, que contempla al médico de cabecera y matrn de área como los principales responsables del control médico del embarazo.

## DISCUSIÓN

Aun así, el 8,5% de los fármacos consumidos por estas pacientes fueron resultado de la automedicación, tasa que no debe ser menospreciada, teniendo en cuenta la tendencia general de la embarazada a restringir la toma de fármacos por sus posibles efectos secundarios sobre la descendencia. Este dato probablemente sea manifestación del arraigo existente entre la población por el consumo de fármacos autoprescritos, lo que ha sido frecuente motivo de alerta por parte de las Autoridades Sanitarias en los últimos años.

Uno de los aspectos más reseñables del análisis realizado consiste precisamente en haber contemplado el empleo de sustancias con fines terapéuticos no clasificadas como medicamentos de uso humano, comercializados en farmacia y prescritos por un facultativo. Aunque este patrón de consumo no resultó frecuente en términos globales (los emplearon el 2,27% de pacientes que sufrieron aborto), tampoco resulta un hábito anecdótico. Sería interesante plantear trabajos en esta dirección, por cuanto que parece existir cierta aceptación en la población general por las sustancias derivadas de extractos naturales, probablemente basada en la creencia de su carácter inocuo<sup>217</sup>. Por otra parte, resultan testimoniales los trabajos científicos rigurosos relacionados con el consumo de estas sustancias, circunstancia que se hace especialmente manifiesta en el embarazo. Los efectos de la mayoría de estos preparados son por tanto desconocidos, especialmente en aquellas presentaciones de las cuales se desconoce tanto la composición como la dosis aportada<sup>217</sup>.

Uno de los objetivos principales del estudio llevado a cabo fue explorar la posible asociación de los niveles plasmáticos maternos de cobre y zinc con el aborto espontáneo. La concentración media de cobre resultó 40,8834 µg/dl menor en las pacientes abortadoras que en los controles. Para el zinc ocurrió lo contrario, resultando la concentración media 7,4726 µg/dl mayor en las pacientes abortadoras que en las embarazadas libres de tal complicación.

El papel biológico y clínico de los elementos metálicos, particularmente del zinc y el cobre, ha sido objeto de estudio desde antiguo. La investigación animal y humana ha permitido describir los múltiples efectos biológicos de ambos metales, si bien el interés clínico por sus posibles implicaciones médicas se ha visto incrementado en los últimos años, como consecuencia de los estudios llevados a cabo en relación al papel fisiopatológico de estos elementos en la patología inmunitaria, tumoral y cardiovascular. Tanto el zinc como el cobre han sido identificados como cofactores de gran número de enzimas como la superóxido dismutasa, íntimamente ligada a la protección celular frente al estrés oxidativo<sup>297</sup>, hecho este que podría explicar (al menos en parte) el nexo existente, invocado por diversos estudios epidemiológicos, entre el déficit de ambos elementos y la génesis de tumores y diversos trastornos cardiovasculares. Precisamente, y en relación con el aborto precoz, una de las teorías etiopatogénicas actualmente más aceptadas es la de la insuficiente actividad antioxidante trofoblástica.

En las pacientes abortadoras de la serie la cupremia media fue 134,1061 µg/dl, con una mediana de 128 µg/dl y una desviación típica de 33,6956 µg/dl. Para

el zinc los estadísticos descriptivos fueron 76,8485 µg/dl, 78 µg/dl y 20,48514 µg/dl, respectivamente.

En las mujeres libres de aborto las concentraciones medias de cobre vienen resumidas por los estadísticos: media 174,9895 µg/dl, mediana 168 µg/dl y desviación típica 44,55172 µg/dl, mientras que los valores de estos parámetros para la zincemia fueron 69,3759 µg/dl, 71 µg/dl y 21,66711 µg/dl, respectivamente.

En un estudio realizado con mujeres embarazadas residentes en Granada (España) las concentraciones séricas de zinc alcanzaron valores medios de referencia de  $0,829 \pm 0,253$  mg/L en el primer trimestre,  $0,846 \pm 0,329$  mg/L en el segundo y  $0,620 \pm 0,142$  mg/L en el último trimestre. Para la misma población, los valores medios de cobre fueron  $1,053 \pm 0,498$  mg/L en el primer trimestre,  $1,616 \pm 0,304$  mg/L en el segundo y  $1,689 \pm 0,344$  mg/L en el tercero<sup>352</sup>.

Estos datos coinciden con los comunicados con otros grupos internacionales<sup>337,348,349,350</sup> y resultan similares a los obtenidos para la cupremia en nuestra serie. No ocurre así con las concentraciones de zinc, que parecen ser significativamente inferiores en la muestra analizada, tanto en los casos como en los controles.

Un aspecto muy novedoso en relación con el zinc es su influencia en la inmunidad. Su carencia parece conducir a una deficiente respuesta inmune tanto específica como inespecífica. Estos defectos inmunes no sólo se hacen manifiestos en déficits severos de zinc, sino que son también evidentes ante defectos moderados y marginales.

Todas las células inmunológicas sufren importantes modificaciones funcionales en estrecha dependencia con los niveles de zinc. En estudios animales se ha comprobado que el déficit de zinc provoca una disminución en el tamaño del timo y el bazo, así como una depresión inmunitaria activa y pasiva en la descendencia. Así, se han comunicado niveles menores de inmunoglobulina, alteración en título y tipo de anticuerpos, reducción en la respuesta proliferativa de los linfocitos y una menor respuesta neutrófila, trastornos que pueden incluso persistir en la generación subsiguiente y que no se corrigen con la administración postnatal de zinc<sup>321</sup>. Estos hallazgos permiten hipotetizar un relevante papel de la hipozincemia en la tolerancia inmunológica al embarazo e incluso en el aborto de causa inmune.

Es importante resaltar, no obstante, que muchos estudios acerca de niveles de oligoelementos en la gestación han sido realizados en embarazadas con características distintas a las que presentan las gestantes de nuestro medio. Los rasgos fenotípicos, las conductas alimentarias, la disponibilidad de alimentos, el estrato socioeconómico o un nivel educativo distinto, por ejemplo, pueden condicionar diferencias poblacionales en cuanto a los niveles séricos o plasmáticos de oligoelementos. Por ello, puede que los valores de referencia establecidos para una población no sean válidos para otra. Es, por tanto, aconsejable intentar trabajar

## DISCUSIÓN

con información apropiada al medio en el cual realicemos cualquier investigación con estos parámetros.

Hasta aquí alcanza la primera fase del estudio, destinada al análisis explorador de la población abortadora de nuestro medio. En la segunda fase del trabajo, correspondiente al análisis inferencial de los datos, la primera incógnita que se trató de resolver fue si existían diferencias estadísticamente significativas entre abortadoras y “controles” en relación a las determinaciones realizadas de: glucosa, TSH, T3, T4, zinc, cobre, homocisteína, autoanticuerpos tiroideos (anti-TPO y antitiroglobulina), anticuerpos anticardiolipina (IgM e IgG), anticoagulante lúpico y serología luética.

Se encontró significación en cuanto a las concentraciones de T3, homocisteína, cobre y zinc, de modo que puede asumirse que las concentraciones sanguíneas de T3 y cobre fueron menores en las abortadoras que en los controles, contrariamente a lo que ocurrió con las concentraciones de zinc y homocisteína (mayores en abortadoras que en controles). Estos resultados concuerdan con la importante tasa de hipofunción tiroidea encontrada en el análisis descriptivo de la población abortadora, confirman la hipótesis de la posible existencia de concentraciones plasmáticas de cobre y zinc diferentes entre abortadoras y embarazadas libres de tal complicación y a la vez suponen un argumento favorable a la importancia que algunos autores conceden a la homocisteína en el estudio de la paciente abortadora. Éste último dato resulta especialmente interesante, por cuanto que en el análisis descriptivo no se encontraron tasas importantes de hiperhomocisteinemia materna. Ello hace que deba replantearse el papel de la homocisteína en el aborto, considerándola como una variable continua cuantitativa y no como un dato analítico que exclusivamente permite clasificar a la paciente de un modo cualitativo como hiperhomocisteinémica o no hiperhomocisteinémica.

En cualquier caso, y antes de profundizar acerca de las posibles implicaciones clínicas de los resultados encontrados, conviene resaltar que encontrar una asociación entre una cierta variable y un determinado efecto no implica causalidad. Puede que la asociación encontrada sea consecuencia de modificaciones que el efecto (en este caso el aborto) introduce en la biología, o incluso que haya factores externos de confusión, conocidos o no, que justifiquen esta tendencia de las variables.

El papel que puede ejercer la función tiroidea en el aborto espontáneo, ya ha sido objeto de una amplia discusión. Aun así, resulta apropiado recordar aquí que las concentraciones plasmáticas de T3 dependen sólo parcialmente de la secreción tiroidea de dicha hormona y que en su mayor parte es sintetizada a nivel tisular y periférico, a partir de la desyodación de T4. Aunque están descritas situaciones de hipotiroxinemia secundaria a una hipofunción de la propia glándula tiroidea, una de las causas más frecuentes de hipotiroxinemia en nuestro medio es la deficiencia de yodo. Es bien conocido que en situaciones de bajos aportes dietéticos de yodo, la fina autorregulación tiroidea es capaz de derivar la síntesis hormonal hacia la producción de T3 a expensas de una disminución de las concentraciones de T4. Que no haya sido

objetivado este descenso en los niveles de T4 hace que la hipofunción tiroidea, y en especial la metabolización tisular periférica, cobren una dimensión específica en la población abortadora, al margen de la posible deficiencia nutricional de yodo.

En relación con las diferentes concentraciones de cobre y zinc encontradas entre abortadoras y “controles”, su interpretación resulta dificultosa. El valor de la hipocupremia relativa de las abortadoras podría establecerse asumiendo una analogía con los estudios previos disponibles, llevados a cabo en animales. En ellos, el déficit de cobre ha sido asociado con un aumento en la teratogenia, si bien se desconocen los posibles mecanismos involucrados en este efecto. Se ha invocado un aumento en la intensidad de los fenómenos de estrés oxidativo así como una modificación en los constituyentes de la matriz extracelular como posibles responsables últimos del efecto, pero tales hipótesis aún no han sido confirmadas<sup>346</sup>.

No ocurre así en cuanto al zinc, cuya importancia en la gestación ha sido evidenciada tanto en modelos animales como en estudios de poblaciones humanas, donde la deficiencia materna severa de zinc ha sido asociada a abortos espontáneos y malformaciones congénitas, mientras que las formas moderadas de tal déficit han sido relacionadas con la aparición de bajo peso al nacer, retardo de crecimiento intrauterino y complicaciones del parto<sup>314</sup>. Lo contradictorio de los resultados obtenidos, según esta línea argumental, se basa en la existencia de una mayor concentración media de zinc entre las abortadoras, respecto de las embarazadas que actuaron de grupo control. Debe, por tanto, haber otra explicación para las diferencias encontradas en cuanto a los niveles plasmáticos de zinc entre abortadoras y embarazadas sin complicación.

Es bien conocido que las concentraciones de zinc en plasma son estrechamente reguladas mediante la absorción y excreción variable de los aportes alimentarios, ya que no parece existir liberación desde músculo ni hueso, donde son primariamente almacenados. Cuando se produce un aborto y el trofoblasto o placenta es expulsado, la actividad sérica de ceruloplasmina decae rápidamente (en pocas horas), aunque los niveles de cobre persistan inicialmente estables, para posteriormente disminuir. La zincemia, en cambio, no se modifica<sup>345</sup>. Esta circunstancia, que podría explicar las diferencias encontradas entre ambos grupos en las concentraciones plasmáticas de zinc y cobre, no puede ser asumida en la serie estudiada, puesto que no existen diferencias en cuanto a las mismas en función del tipo clínico de aborto; es decir, exista o no tejido trofoblástico intrauterino, el signo de la asociación encontrada no se modifica. Igual ocurre con las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Para el caso de T3 el valor de la “p” se acercó a la significación, lo que debe hacer considerar en la posibilidad de que el tamaño muestral fuera insuficiente. Los grupos de aborto inevitable y completo comprendían pocos casos (1 y 2 casos, respectivamente), pero una vez eliminadas del análisis estas observaciones, la “p” permaneció sin alcanzar significación ( $p=0,058$ ). Por ello, de existir diferencia entre grupos, ésta probablemente resida entre los grupos de aborto retenido sintomático y aborto retenido asintomático.

## DISCUSIÓN

Las diferentes concentraciones de homocisteína, T3, cobre y zinc entre abortadoras y embarazadas libres de tal complicación tampoco se justifican por la glucemia, el carácter precoz o tardío del aborto ni por diferencias en el Índice de Masa Corporal o en la propia función tiroidea, expresada en términos de TSH, T3 y T4, salvo en el caso del cobre, para el que el análisis de regresión encontró correlación positiva ( $p=0,011$ ), entre sus concentraciones plasmáticas y el IMC en abortadoras, de modo que a mayor Índice de Masa Corporal, más elevados eran los niveles sanguíneos de cobre.

Aparte de lo referido, y en relación con de la posible influencia que el Índice de Masa Corporal y los niveles de TSH, T3 y T4 pueden ejercer en las diferencias encontradas entre abortadoras y controles respecto al zinc, cobre y homocisteína sanguíneos, resulta interesante realizar las siguientes puntualizaciones:

1.-Pudo encontrarse una correlación estadísticamente significativa en el grupo de abortadoras entre: T3 y T4 (relación directa y proporcional) y entre T4 e IMC (relación inversa: conforme mayor era el valor que alcanzaba uno, menor resultó el del otro). Estos datos no vienen sino a confirmar la íntima relación existente (y ya conocida) entre T3 y T4 como compuestos hormonales autorregulados del metabolismo tiroideo y entre el Índice de Masa Corporal y la función tiroidea.

2.- Las concentraciones de T4 resultaron mayores entre abortadoras que presentaban un IMC normal, respecto de las que presentaban sobrepeso ( $p=0,017$ ), y las de cobre, menores ( $p=0,009$ ). Estas interacciones podrían asentar en la relación mutua que mantienen, de un lado función tiroidea e IMC y de otro cobre e IMC. Las pacientes con mayor IMC tienen menores concentraciones de T4 como manifestación de una menor función tiroidea (hipotiroidismo absoluto o relativo), que podría ser causa o consecuencia del aumento del IMC. Por otra parte, y como antes se señaló, las pacientes tienen una mayor cupremia a medida que aumenta su masa corporal.

3.- En el grupo de abortadoras también se encontraron valores de “p” próximos a la significación en las correlaciones:

- Zinc – cobre: Coeficiente de correlación de Pearson de  $-0,160$  ( $p=0,067$ ).
- Zinc – T3: Coeficiente de correlación de Pearson de  $0,155$  ( $p=0,075$ ).
- Cobre – T4: Coeficiente de correlación de Pearson de  $-0,163$  ( $p=0,063$ ).

lo que hace suponer:

- Un posible mecanismo de autorregulación entre los niveles de cobre y zinc, de modo que cuanto mayores son unos, menores son los otros.

De ser esto cierto, podría explicar al menos en parte, las diferencias encontradas entre abortadoras y controles en cuanto a las concentraciones plasmáticas de zinc y cobre.

- Una posible interacción entre T3, T4, zinc y cobre que vendría definida por unos mayores niveles de zinc conforme mayores sean los valores de T3 (y viceversa) y una relación inversa entre T4 y cobre (a mayor concentración de uno de ellos, menor del otro). Sobre este último particular puede que, como se señaló en el apartado 2, la interacción entre T4 y cobre venga mediada por el factor IMC (a mayor IMC mayor cupremia y menores concentraciones de T4, secundarias a la disfunción tiroidea).

Además, no existe correlación entre los niveles de cobre y zinc plasmáticos y la titulación de autoanticuerpos antitiroideos (anti-tiroglobulina y anti-TPO). Lo que sí resulta evidente, a la luz de los datos obtenidos, es la independencia existente entre homocisteína y función tiroidea en abortadoras. Tal hecho no se produce en los controles, donde se encontró correlación estadísticamente significativa entre cobre y TSH, zinc y cobre y homocisteína y T4. Los niveles de cobre y TSH estuvieron directamente relacionados entre sí de forma que conforme mayor era la concentración de uno en sangre, más elevada resultaba también la del otro. Lo contrario aconteció entre zinc y cobre, por un lado y homocisteína y T4 por otro, cuyas concentraciones en sangre resultaban inversamente correlacionadas. Estos datos hacen suponer:

- Un mecanismo de autorregulación entre los niveles de cobre y zinc, de modo que cuanto mayores son unos, menores son los otros.

- Una interacción entre cobre y TSH, de modo que cuanto mayor era el valor de uno, mayores eran también las concentraciones del otro. El hipotiroidismo sería, por tanto, una causa de hipercupremia o bien el IMC media en dicha relación (como antes se señaló, existe una relación directa entre elevación del IMC e hipofunción tiroidea y entre masa corporal y cupremia).

- Una interacción inversamente proporcional entre T4 y homocisteína, que probablemente vendría justificada por la influencia que el hipotiroidismo ejerce en las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Desde hace años es bien conocida la asociación existente entre hipotiroidismo e hiperhomocisteinemia<sup>134</sup>.

Por otra parte, en el grupo de controles también se encontró tendencia a la significación en las interrelaciones homocisteína – zinc, TSH – zinc y TSH – T3 e IMC – T3, que sugerían:

- Una posible interacción entre homocisteína y zinc, de modo que cuanto mayor era la concentración de uno, mayor era también la del otro.

- Una posible interacción inversa entre zinc y TSH, de modo que a mayor concentración de uno de ellos, menor del otro.

- Una interacción mutua entre TSH y T3, basada en una relación inversamente proporcional entre ambas.

## DISCUSIÓN

- Una correlación entre IMC y función tiroidea, de tal forma que a mayor IMC, mayores concentraciones de T3. Esta interacción resulta difícil de explicar, particularmente ante la ausencia de correlación inversa entre IMC y T4.

De todo lo anterior, y a modo de resumen, podríamos extraer:

1.- Las diferentes concentraciones de homocisteína, T3, cobre y zinc entre abortadoras y embarazadas libres de tal complicación, son independientes del tipo de aborto y tampoco se justifican por diferencias en el Índice de Masa Corporal o la propia función tiroidea, expresada en términos de TSH, T3 y T4, salvo en el caso del cobre, donde el análisis de regresión encontró correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de cobre y el IMC en abortadoras: a mayor Índice de Masa Corporal, más elevados eran los niveles sanguíneos de cobre.

2.- Las concentraciones de T4 resultaron mayores entre abortadoras que presentaban un IMC normal, respecto de las que presentaban sobrepeso ( $p=0,017$ ), y las de cobre, menores ( $p=0,009$ ).

3.- Parece existir, tanto en abortadoras como en controles, un mecanismo de autorregulación entre zinc y cobre, de modo que cuanto mayor es el nivel plasmático de uno, menor es el del otro.

4.- En las abortadoras existe una relación directa y proporcional entre T3 y T4 y una relación inversa entre T4 e IMC. Estos datos no vienen sino a confirmar el propio mecanismo fisiológico para la producción hormonal del tiroides y una estrecha asociación entre el Índice de Masa Corporal y la función tiroidea.

5.- En las abortadoras existe una posible interacción entre T3, T4, zinc y cobre basada en el hallazgo de unos mayores niveles de zinc conforme mayores son los valores de T3 (y viceversa) y una relación inversa entre T4 y cobre (a mayor concentración de uno de ellos, menor del otro).

6.- En los controles existe una interacción positiva y directa entre cobre y TSH, de modo que cuanto mayor es el valor de uno, mayores son también las concentraciones del otro. El hipotiroidismo sería, por tanto, una causa de hipercupremia.

7.- En los controles existe una interacción inversamente proporcional entre T4 y homocisteína, que probablemente vendría justificada por la influencia que el hipotiroidismo ejerce en las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Desde hace años es bien conocida la asociación existente entre hipotiroidismo e hiperhomocisteinemia.

8.- En los controles es posible que exista una interacción entre homocisteína y zinc, de modo que cuanto mayor es la concentración de uno, mayor es también la del otro.

9.- En los controles es posible que exista una interacción inversa entre zinc y TSH, de modo que a mayor concentración de uno de ellos, menor del otro.

En cualquier caso, conviene tener presente que el análisis de regresión realizado para las correlaciones establecidas tanto en controles como en abortadoras, arroja una fracción atribuible baja, que oscila entre el 3,8% y el 7%. Este hecho hace suponer que en las correlaciones encontradas existan relevantes efectos de otras variables, externas a cada binomio estudiado.

En base a estos datos, podemos hipotetizar el mecanismo que justifica las diferencias encontradas entre abortadoras y controles en cuanto a las concentraciones de cobre y zinc se refiere. El probable mecanismo de autorregulación inversa entre cobre y zinc, basado en una interacción mutua tal que cuanto mayores son los niveles plasmáticos de uno, menores son los del otro, podría explicar parte de las diferencias encontradas entre grupos en cuanto a las concentraciones plasmáticas de estos oligoelementos se refiere. Así, la hipocupremia relativa podría conducir a una hiperzincemia relativa compensadora (y viceversa), que explicara los resultados obtenidos.

De otra parte, es posible que la hipocupremia responda a una menor masa corporal entre las abortadoras. Al realizar un análisis de correlaciones parciales, pudo objetivarse que tanto en el grupo de abortadoras como en los controles el IMC se comportaba como un factor de confusión. Sobre este particular, conviene señalar aquí que aunque la media de IMC fue mayor en las abortadoras que en los controles, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos respecto de dicha variable ( $p=0,521$ ). Tal hecho descarta un sesgo de selección que anularía el valor de los resultados obtenidos.

Considerando los grupos: normal, sobrepeso y obesidad (establecidos en función del valor del Índice de Masa Corporal en cada sujeto observado), y aplicando el ANOVA, el valor de la "p" para los distintos contrastes de hipótesis (diferencias intergrupos en cuanto a las concentraciones sanguíneas de: glucosa, TSH, T3, T4, zinc, cobre, homocisteína, antiardiolipina IgM, anticardiolipina IgG, anti-tiroglobulina, anti-TPO, anticoagulante lúpico y serología luética) resultó únicamente significativo para T4 y cobre ( $p=0,018$  y  $0,06$  respectivamente) y con tendencia a la significación para T3 ( $p=0,083$ ). Las pruebas post hoc encontraron que estas diferencias intergrupos asentaban en diferencias en las concentraciones de T4 y cobre entre abortadoras con un IMC normal y aquellas con IMC en rango de sobrepeso: las concentraciones de T4 resultaron mayores entre abortadoras que presentaban un IMC normal, respecto de las que presentaban sobrepeso ( $p=0,017$ ), y las de cobre, menores ( $p=0,009$ ).

## DISCUSIÓN

El análisis de los resultados procedentes de otras series nacionales e internacionales, muy próximas algunas de ellas al ámbito geográfico en el que se llevó a cabo el estudio<sup>348,352</sup>, encuentra que para los controles existe una hipozincemia relativa en nuestro medio, con niveles de cobre similares o algo superiores a los comunicados. Que el déficit materno de zinc haya sido definido como la existencia de niveles plasmáticos menores de 70 µg/dL<sup>313,315,323</sup>, valor próximo al de la media calculada para las abortadoras, y el hecho de que en ellas se haya encontrado una mayor zincemia y menor cupremia que en los controles sin aborto hace pensar que probablemente el factor más relevante en las modificaciones descritas sea el cobre, quien en una situación de deficiencia absoluta o relativa condiciona una elevación reactiva en las concentraciones de zinc plasmático.

Los resultados obtenidos hacen suponer, por tanto, un déficit poblacional de zinc y particularmente de cobre en las gestantes del área estudiada. Sería interesante plantear trabajos de investigación en esta línea, no sólo para definir la prevalencia de estos trastornos en nuestro medio sino para intentar clarificar su influencia en el proceso estudiado y tratar de establecer el posible papel terapéutico de su suplementación.

La importancia del zinc en la gestación ha sido evidenciada tanto en modelos animales como en estudios de poblaciones humanas, en las cuales la deficiencia materna severa de zinc ha sido asociada a abortos espontáneos y malformaciones congénitas, mientras que las formas moderadas de tal déficit se relacionan con bajo peso al nacer, retardo de crecimiento intrauterino y complicaciones del parto, todo lo cual conduce al deterioro de la salud perinatal<sup>314</sup>. Asimismo, están descritas alteraciones en el desarrollo ovárico, en la síntesis y secreción de FSH y LH, y en el ciclo estrogénico de pacientes con hipozincemia<sup>315</sup>. Por ello se recomienda un aporte dietético suficiente durante el embarazo, capaz de satisfacer las necesidades tanto maternas como fetales.

Aun así, no podemos olvidar que estas asociaciones propuestas resultan, mayoritariamente, de estudios retrospectivos y con frecuencia insuficientemente controlados<sup>316,317</sup>.

El mecanismo último por el cual el déficit de zinc provocaría los trastornos referidos no es del todo conocido. Probablemente sea el resultado de una alteración metabólica múltiple. La síntesis anormal de proteínas y ácidos nucleicos, la alteración morfogénica y de crecimiento celular, la anormal polimerización de tubulina (que resulta en una reducción de motilidad y desarrollo celular), los defectos cromosómicos, la excesiva muerte celular y el aumento en la peroxidación de las membranas celulares podrían todas ellas contribuir a los efectos teratógenos asociados al déficit severo de zinc<sup>318</sup>. Además, existen datos que confirman la estrecha relación del zinc con el metabolismo de las hormonas esteroideas y las prostaglandinas<sup>319</sup>.

Los requerimientos maternos de zinc se elevan durante el embarazo. La cantidad mínima a ingerir recomendada es de 15mg/día<sup>316,317,320,321</sup>. En relación con el déficit materno-fetal de zinc, conviene resaltar la importancia de ciertos factores nutricionales y ambientales que condicionan su homeostasis. Así, la ingesta concomitante de folatos, hierro y fibra ejerce un efecto inhibitor sobre la absorción intestinal de zinc, contrariamente a lo que ocurre con los alimentos de naturaleza proteica, cuyo consumo optimiza su absorción y biodisponibilidad<sup>77</sup>. En el extremo opuesto, el hábito tabáquico, el abuso de alcohol y la respuesta de fase aguda frente al trauma y la infección condicionan una menor difusión materno-fetal de zinc, íntimamente relacionada con la concentración plasmática del mismo en sangre materna<sup>318</sup>.

Existen, por tanto, ciertos factores cuya presencia en las mujeres estudiadas podría modificar las concentraciones sanguíneas de cobre y zinc, así como de homocisteína: diabetes, alcohol, tabaco, consumo de fármacos hipolipemiantes y diuréticos, hipotiroidismo y suplementación con folatos, vitaminas B y C y hierro. En la serie estudiada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre abstemias y consumidoras de alcohol en cuanto a las concentraciones plasmáticas de zinc. En cambio, sí se halló significación para las concentraciones plasmáticas de cobre. Aquellas abortadoras que consumieron alcohol presentaron unas menores cupremias que las abstemias ( $p=0,016$ ), circunstancia que no se produjo entre los controles ( $p=0,840$ ).

El consumo de bebidas alcohólicas durante el embarazo resultó más extendido entre abortadoras que en controles (23,5% frente al 15,8%). También resultó mayor la intensidad de exposición en las primeras. Ambas circunstancias podrían justificar parte de las diferencias encontradas entre grupos, al menos en cuanto a la cupremia se refiere.

Respecto al posible efecto del tabaquismo en la serie, hábito muy extendido, no se encontraron diferencias entre fumadoras habituales y embarazadas libres de dicho hábito en cuanto a los niveles plasmáticos de zinc y cobre. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la cupremia y la zincemia en función de que los niveles de TSH sobrepasaran o no las 5 microunidades/ml, umbral diagnóstico del hipotiroidismo. Finalmente, y en relación con el efecto que pueden ejercer sobre las concentraciones de cobre y zinc el consumo de ciertos fármacos (vitaminas B y C, suplementos de hierro y fármacos hipolipemiantes y diuréticos), las bajas tasas de exposición alcanzadas en la serie hacen poco preponderante su papel en el signo de los resultados observados.

Existen grupos de riesgo para el desarrollo de una deficiencia de zinc: ingesta insuficiente (especialmente en la malnutrición proteica), absorción mucosa deficiente (celíacos, por ejemplo), pérdidas anormales intestinales (enfermedad inflamatoria intestinal y esteatorrea principalmente), excreción renal anormal (por ejemplo diabéticos descompensados o pacientes consumidores de fármacos diuréticos) y alcoholismo<sup>326</sup>. Por este motivo, la Guía para la Prevención de Defectos Congénitos

elaborada en 2006 por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España establece que en personas de riesgo, fumadoras, consumidoras de alcohol o drogas de abuso, gestaciones en adolescentes con ingestas dietéticas irregulares, personas con trastornos del comportamiento alimentario, bajo nivel económico asociado a ingestas inadecuadas, en gestaciones múltiples y en pacientes con anemia por déficit de hierro, se recomienda la suplementación con un preparado multivitamínico que aporte no sólo fólico o hierro, sino también calcio, zinc, cobre, yodo, vitamina B6, C y D, teniendo en cuenta que las dosis de vitamina A aportadas no deben sobrepasar las 9.000 UI al día<sup>381</sup>. La misma guía establece que en mujeres que toman más de 30 mg de hierro al día se recomienda asociar suplementos de cobre (2 mg) y de zinc (15 mg), generalmente asociados en el mismo preparado<sup>381</sup>.

En cualquier caso, a pesar de la importancia que reviste un estado deficiente de zinc y su posible alta prevalencia, no disponemos aún de un indicador clínico que evalúe de forma exacta el estado de este nutriente en el individuo<sup>329</sup>. Los índices de laboratorio más utilizados suelen ser las concentraciones plasmáticas o séricas de dicho elemento, pero estos valores resultan muy vulnerables a la fisiológica hemodilución que acontece durante el embarazo<sup>382</sup>. Además, esta hemodilución secundaria a la expansión plasmática, es variable de unas mujeres a otras. Otros factores que modifican a la baja las concentraciones plasmáticas de zinc son las infecciones, el ejercicio físico vigoroso y la ingesta. Por último, ciertos factores asociados al procesamiento de la propia muestra también pueden modificar el resultado final de la determinación (condiciones de refrigeración y tiempo transcurrido entre la extracción sanguínea y la separación del plasma y las células)<sup>318</sup>. Aun así, y dado que no existen por el momento otros indicadores más confiables ni accesibles, el estudio del comportamiento de estos parámetros sigue siendo de vital importancia en la valoración del adecuado estado nutricional de la gestante.

Por otra parte, debemos tener en cuenta que, aparte de la propia concentración plasmática materna de zinc, existen otras variables que modifican el trasiego materno-fetal de zinc:

1.- Tabaco (reduce el transporte de zinc desde la madre al feto por atrapamiento placentario del oligoelemento. Probablemente el cadmio del tabaco quele el zinc o induzca la síntesis de metalotioneína tisular materna, que reduce la disponibilidad fetal del mismo). También es conocido el efecto del tabaco como estímulo para la síntesis de  $\alpha_2$  macroglobulina, proteína ligadora de diversas enzimas e iones como zinc y níquel<sup>383</sup>.

2.- Alcohol (su consumo crónico aumenta la excreción renal de zinc a la vez que disminuye tanto su absorción intestinal como el transporte placentario. Además se comporta como un potente teratógeno, sobre cuya acción actúa sinérgicamente el déficit de zinc)<sup>384,385</sup>.

3.- Estrés agudo materno (las reacciones de fase aguda, desencadenadas por fármacos u otros estímulos, condicionan un aumento en la síntesis de metalotioneína,

ligadora de cobre y zinc). Entre los fármacos capaces de condicionar tal respuesta destacan la 6-mercaptopurina, el ácido valproico, el uretano, el  $\alpha$ -heredin, y ciertas citoquinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ <sup>334</sup>. Ninguna de las gestantes estudiadas en la serie estuvo expuesta a estas sustancias.

Aproximadamente el 70% del aporte dietético de zinc (excluidos los suplementos) es de origen animal, pero existe gran variabilidad en su biodisponibilidad, dependiendo del tipo de alimento<sup>338</sup>. Las fuentes animales tienen un mayor “rendimiento biológico” que las vegetales (legumbres y cereales), probablemente por el alto contenido de estas últimas en fibra y fitatos<sup>339</sup>.

Finalmente, y en lo relativo a la suplementación con zinc, varios trabajos han encontrado una mejoría en los niveles plasmáticos (tanto maternos como fetales) del referido oligoelemento, pero el beneficio clínico de esta terapia aún no ha podido ser completamente establecido, como ocurre por ejemplo en la relación suplementos de folato-prevención de defectos del tubo neural<sup>340</sup>. Por ello, no se recomienda su uso extensivo<sup>323</sup>.

En relación con el tema que nos ocupa, series recientes han invocado un importante beneficio clínico en términos de reducción de riesgo de aborto cuando se suplementa con zinc a mujeres embarazadas. En la base de este fenómeno podría residir un efecto inmunomodulador favorable para el mantenimiento de la gestación y mediado por el zinc. Aún así, todavía no se dispone de datos suficientes para recomendar esta terapia, en tanto que se desconoce la dosificación mínima necesaria para conseguir el efecto, del mismo modo que se carece de información acerca de los posibles efectos secundarios asociados a su empleo<sup>321,341</sup>.

Sí existen en cambio referencias bibliográficas que muestran los beneficios clínicos de la suplementación con zinc a gestantes deficitarias, en términos de prevención de prematuridad, hipermadurez, muerte perinatal y desprendimiento placentario<sup>326</sup>.

En cuanto al cobre, existe una clara interrelación entre sus niveles plasmáticos y los de estrógenos, de modo que estos últimos promueven un aumento de la cupremia. Así, a igualdad de peso, la mujer absorbe mayores cantidades de cobre que el varón, incluso si su ingesta dietética es menor. Este aumento de absorción es aún más marcado durante el embarazo y en consumidoras de contraceptivos hormonales<sup>342</sup>.

Como consecuencia de este aumento en la absorción de cobre se producirá una elevación tanto en la cupremia como en los niveles plasmáticos de ceruloplasmina, que llegarán a triplicarse en el final de la gestación, en relación a los valores que presenta una mujer no embarazada. También se producirá un aumento en el depósito tisular de cobre, que será liberado cuando el desarrollo fetal lo requiera<sup>343</sup>. De otro lado, existen factores fisiopatológicos y ambientales que disminuyen aun más los niveles séricos de cobre: ejercicio físico, infecciones, procesos inflamatorios, Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, consumo de

## DISCUSIÓN

suplementos de zinc, dietas ricas en fructosa y, probablemente, la administración crónica de suplementos de vitamina C<sup>344</sup>.

Las modificaciones descritas en cuanto a los niveles séricos de zinc y cobre no parecen depender de la edad de la embarazada<sup>352</sup>.

Durante el embarazo se produce un aumento en el volumen plasmático materno. Dicha hemodilución reduce la concentración de albúmina, principal proteína transportadora del zinc en plasma, lo cual a su vez puede explicar la disminución observada en las concentraciones séricas de zinc durante el embarazo. Sin embargo, este descenso en la albúmina sólo explica parcialmente la disminución de zincemia que experimenta la embarazada (un 17% de la variabilidad, aproximadamente)<sup>337</sup>.

Entre el resto de factores que pudieran intervenir para provocar cambios en las concentraciones séricas de zinc durante la gestación se pueden incluir:

1) El incremento de los niveles de estrógenos que se produce en el embarazo<sup>353</sup>.

2) La redistribución de zinc plasmático hacia los glóbulos rojos por incremento de la anhidrasa carbónica eritocitaria, enzima que contiene zinc<sup>354</sup>.

3) La suplementación con hierro, calcio y folato<sup>355,356,325</sup>.

4) La transferencia de nutrientes entre madre y feto<sup>348</sup>.

5) El verdadero deterioro en el estado del zinc, secundario a una ingesta diaria insuficiente.

Los procesos infecciosos, por otra parte, también disminuyen las concentraciones séricas de zinc, al provocar una redistribución de éste desde el plasma hacia otros tejidos en respuesta a un requerimiento metabólico<sup>357</sup>.

En estudios animales, basados en la fuerte asociación existente entre pérdida fetal e hipozincemia e hipercupremia, la suplementación con zinc y metionina ha demostrado disminuir las tasas de pérdida fetal. Tal circunstancia, no confirmada aún en humanos, hace suponer un importante papel de la inflamación y la nutrición en la génesis del aborto espontáneo<sup>359</sup>.

Finalmente, y en relación con los factores asociados al aborto espontáneo, en la muestra analizada pudo encontrarse una mayor concentración media de homocisteína entre aquellas pacientes que abortaron, respecto de sus controles libres de complicación. Como ocurrió con cobre, zinc y T3, las diferencias encontradas entre ambos grupos no vinieron condicionadas por el tipo clínico de aborto ni por diferencias en el IMC o los niveles de TSH, T3 y T4.

Existe una gran diversidad de trabajos de investigación que muestran el grado de asociación entre la hiperhomocisteinemia y el daño vascular. El infarto placentario, el desprendimiento prematuro de la placenta normoinserta, la pérdida gestacional recurrente y la preeclampsia son trastornos específicos del embarazo cuyo sustrato etiológico asienta en distorsiones del lecho vascular placentario. En el desarrollo de estas “enfermedades placentarias” se han implicado diversos procesos carenciales (como son el déficit de folatos y vitamina B12) y algunas alteraciones enzimáticas en la vía metabólica de la metionina-homocisteína.

Existe un acuerdo general, derivado de diversos estudios observacionales, para considerar la hiperhomocisteinemia, el déficit en folatos y la homocigosis para la variante termolábil de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades mediadas por la placenta. Para el déficit de vitamina B12 esta relación no está tan bien establecida, si bien conviene no olvidar que estas asociaciones provienen de estudios no prospectivos, donde en gran número de ocasiones no existe un adecuado apareamiento entre casos y controles además de existir la posibilidad de sesgos asociados a las modificaciones que el propio embarazo produce en las determinaciones analíticas<sup>136</sup>.

La placenta humana es a la vez fuente de salud y enfermedad para la madre y su embrión en desarrollo. Su vascularización (y por tanto su función) puede alterarse como resultado de diversos factores, genéticos y adquiridos. Entre ellos, destacan los factores medioambientales, particularmente los químicos, infecciosos y nutricionales, si bien es poco factible considerar la enfermedad vascular placentaria como un proceso unicausal.

Algunos eventos placentarios “directos” como el infarto o el abruptio y otros “indirectos” como la preeclampsia o la pérdida gestacional repetida parecen derivar de estados deficitarios en vitamina B12 y/o folatos o de otros defectos dentro de la vía metabólica de la metionina-homocisteína. En una revisión sistemática sobre aborto recurrente y espontáneo en relación con folatos, vitamina B12, homocisteína y genotipo de MTHFR, Ray y Laskin<sup>136</sup> encontraron un riesgo moderado de pérdida gestacional en presencia de déficit de folatos y un evidente aumento de riesgo para aborto recurrente en los homocigotos para la variante termolábil de MTHFR. El resto de asociaciones no mostraron significación estadística, al comprender la unidad el intervalo de confianza.

En el año 2000 un metaanálisis de Nelen y colaboradores encontró una clara asociación entre hiperhomocisteinemia (niveles de homocisteína superiores a 15 micromoles/litro) y pérdida gestacional precoz, considerando a aquella como un factor de riesgo para el final efecto de la pérdida gestacional temprana. Esta circunstancia fue muy poco frecuente en nuestra serie<sup>139</sup>.

El mecanismo último a través del cual la hiperhomocisteinemia materna induce patología placentaria no es del todo conocido. Existen datos que apoyan una evidente disfunción endotelial ante la existencia de niveles plasmáticos elevados de homocisteína<sup>140</sup>. También es conocido por estudios in vivo e in vitro que la

## DISCUSIÓN

homocisteína induce la agregación plaquetaria y activa los procesos de coagulación<sup>141</sup>.

La disfunción endotelial asociada a la hiperhomocisteinemia seguramente esté mediada por mecanismos oxidativos, ya que la auto-oxidación de la homocisteína, facilitada por su grupo sulfhidrilo, genera homocisteína tiolactona y radicales libres (superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, y radical anión superóxido)<sup>134</sup>. Además, la exposición endotelial a altos niveles de homocisteína a largo plazo disminuye la producción de óxido nítrico, una sustancia capaz de detoxificar a la propia homocisteína por medio de nitrosación y formación de S-nitroso-homocisteína (lo que inhibe la formación de peróxido de hidrógeno)<sup>143</sup>. Por otra parte, existen datos que confirman la capacidad de la homocisteína para alterar las funciones antitrombóticas del endotelio<sup>143,144</sup>.

Tampoco puede descartarse un efecto embriotóxico directo de la propia hiperhomocisteinemia<sup>149</sup>.

En relación con el embarazo en sus fases iniciales, existen datos que confirman una relación inversamente proporcional entre el diámetro de los vasos coriales y los niveles plasmáticos maternos de homocisteína en aquellas mujeres con aborto temprano recurrente inexplicado<sup>139</sup>. Además, es bien conocido que la microvasculopatía placentaria puede ser secundaria tanto a un defecto materno en el eje folato-homocisteína-MTHFR como a un trastorno propio placentario de dicha vía metabólica, que puede incluso encontrarse enmascarado<sup>136</sup> con niveles maternos normales tanto de folato como de vitamina B12. Aun así, no debemos desechar la hipótesis que considera el nivel de homocisteinemia materna como medida de expresión del efecto tisular que ejercen torso factores de riesgo, como el tabaco, sobre la enfermedad placentaria<sup>147</sup>. De hecho, el consumo de tabaco eleva los niveles plasmáticos de homocisteína, como confirmaron los trabajos de Nygard y colaboradores<sup>148</sup>.

Cabe también, finalmente, la posibilidad de que existan factores de confusión que condicionen las diferencias en las determinaciones de homocisteína entre grupos.

El metabolismo de la homocisteína depende de las concentraciones de metionina, de las enzimas involucradas en cada vía metabólica, de sus cofactores (vitaminas B6 y B12) y del folato (para la producción de tetrahidrofolato). Los suplementos de ácido fólico, por su parte, solos o en combinación con vitamina B6 y B12 disminuyen la concentración de homocisteína en sangre. En base a esto se ha planteado la hipótesis de que dicha terapia pueda paliar los efectos deletéreos de la hiperhomocisteinemia en la patología vascular, particularmente aterotrombótica, pero no existe un consenso acerca de la verdadera utilidad de estos suplementos, ni en los niveles mínimos de homocisteína necesarios para iniciar tratamiento.

En la serie estudiada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones sanguíneas de homocisteína entre aquellas mujeres (controles y abortadoras) que toman suplementos pregestacionales de ácido

fólico y las que no lo hacen, si bien la concentración media de homocisteína en mujeres tratadas fue menor que en las no tratadas en ambos grupos. No ocurrió igual con el subgrupo de mujeres que comenzaron la terapia con ácido fólico una vez conocido el embarazo. En ellas la concentración media de homocisteína fue igualmente menor, respecto de las mujeres que no recibieron suplementación, tanto en abortadoras como en controles. Aun así el contraste de hipótesis para muestras independientes no encontró significación en el grupo de los casos ( $p=0,083$ ), aunque sí en los controles ( $p=0,000$ ). Estos resultados podrían sugerir un escaso papel terapéutico para los suplementos de folatos en la hiperhomocisteinemia del aborto, si bien el diseño del estudio no permite asumir la plausibilidad de esta hipótesis sin objeciones: las mujeres no fueron seleccionadas en base al criterio de suplementación con ácido fólico, comenzaron a emplear la terapia a una edad gestacional variable (de modo que el nivel de homocisteína inicial que el folato haría decrecer era también diferente), como también era variable el tiempo de exposición al suplemento (en función del momento en el cual se comenzó la terapia y del momento en el cual se diagnosticó el aborto).

En relación al posible efecto modificador que el consumo de vitamina B pudiera ejercer sobre la homocisteinemia, el bajo número de sujetos expuestos en la muestra estudiada ( $n=7$ ) hace poco probable que éste resulte un factor relevante en misma. Este pequeño tamaño muestral, por otra parte, hace poco valorable la inferencia extraída del análisis estadístico de los datos recogidos, por lo que se prescindió del mismo.

Tampoco se encontraron diferencias intragrupos entre aquellas pacientes que padecieron fiebre y las que no, ni entre fumadoras y no fumadoras. Ni se apreció interrelación entre los niveles de glucemia y homocisteinemia. Dicho hallazgo hace suponer que el mecanismo mediante el cual el exceso de glucemia se asocia con el aborto es independiente de la homocisteína. En cualquier caso, y en relación con el primer factor referido, la interpretación de estos resultados debe ser cuidadosa, por cuanto que sólo una pequeña proporción de las mujeres estudiadas (6 abortadoras y 9 controles) padecieron fiebre durante el embarazo.

Se necesitan, por tanto, estudios clínicos apropiados que comprueben a largo plazo la verdadera utilidad de los suplementos pregestacionales y prenatales de folatos, su efecto en las diversas patologías asociadas y su eficacia en la reducción de eventos desfavorables. El inconveniente principal que supone este planteamiento es que se requiere de varios años para mostrar resultados concluyentes. Mientras tanto, varios autores han respaldado el incremento en la ingestión de estos suplementos, dado que podría tener un efecto favorable en la prevención de la enfermedad cardiovascular<sup>153</sup>.

Otros factores cuya presencia en las mujeres estudiadas podría modificar las concentraciones sanguíneas de homocisteína son: alcohol, tabaco, consumo de fármacos hipolipemiantes y diuréticos, hipotiroidismo y suplementación con vitamina C y hierro. En la muestra estudiada no se encontraron diferencias

## DISCUSIÓN

estadísticamente significativas en cuanto a las concentraciones plasmáticas de homocisteína entre abstemias y consumidoras de alcohol ni entre fumadoras y mujeres sin dicho hábito.

En cuanto al papel del hipotiroidismo en la hiperhomocisteinemia, no se encontró diferencia en la concentración de homocisteína entre pacientes con determinaciones de TSH mayores o iguales a 5 microunidades/ml y mujeres con determinaciones de TSH bajo dicho umbral.

Las tasas de exposición a dichos suplementos vitamínicos y minerales fueron bajas, lo que hace poco valorable la inferencia extraída desde los datos recogidos. En los controles expuestos a hierro y vitaminas B y/o C la homocisteinemia fue significativamente menor que en los no expuestas ( $p=0,032$ ), circunstancia que no se produjo e abortadoras. No hubo ninguna paciente expuesta a hipolipemiantes y sólo una paciente abortadora manifestó haber utilizado diuréticos durante el embarazo. Esta escasa muestra hace inviable cualquier análisis inferencial.

Finalmente, y en relación con el papel pernicioso de la hiperhomocisteinemia en el embarazo, debemos recordar que existen estudios *in vivo* e *in vitro* que demuestran que la homocisteína induce la agregación plaquetaria y activa los procesos de coagulación. Este mecanismo trombótico podría ser la base de la disfunción corio-placentaria responsable del aborto. Sobre esta misma disfunción vascular asienta el mecanismo fisiopatológico del aborto de causa autoinmune, caracterizado por la presencia de autoanticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Hiperhomocisteinemia y autoinmunidad son entidades clínico-etiológicas independientes. Para poder determinar si existe una interrelación entre ambas se planteó determinar si existe correlación entre las concentraciones sanguíneas de homocisteína y las de anticuerpos anticardiolipina (Ig M e IgG), tanto en abortadoras como en controles. No se encontró correlación entre dichas variables en ninguno de los grupos, si bien el valor de la “p” mostró tendencia a la significación entre las abortadoras, para la correlación homocisteína–anticardiolipina Ig G. La baja frecuencia de pacientes con positividad para estos anticuerpos podría justificar esta situación, a la vez que hace concebir la titulación de anticuerpos como una variable con cierto interés cuantitativo, más que cualitativo, como ocurre con la homocisteína.

Persisten pues, amplias lagunas en nuestro conocimiento actual sobre el papel de la homocisteína en la patología gestacional dependiente de la placenta. Al deficiente diseño metodológico de buena parte de estudios realizados hasta el momento sobre el tema, debemos añadir la ausencia de un nivel de referencia definido a partir del cual interpretar como patológicos los valores obtenidos tras una determinación materna de homocisteína. Tampoco existe un claro conocimiento de la evolución que la homocisteína presenta a lo largo del embarazo, del mismo modo que no se ha alcanzado un consenso acerca del procedimiento más apropiado para valorar el estado materno de homocisteína, si bien existe cierto acuerdo en considerar como técnica de referencia la determinación plasmática de homocisteína materna en ayunas<sup>136</sup>.

## ***CONCLUSIONES***

**1<sup>a</sup>.**- En la muestra estudiada existe una alta prevalencia de disfunción y autoinmunidad antitiroidea.

**2<sup>a</sup>.**-Las tasas de consanguinidad entre los miembros de la pareja fueron superiores en la muestra estudiada, respecto de las comunicadas en la bibliografía consultada.

**3<sup>a</sup>.**- La exposición a dosis excesivas de tabaco y café se presenta en nuestro estudio con una prevalencia superior a la recogida en la bibliografía consultada.

**4<sup>a</sup>.**- El sobrepeso y la obesidad constituyen trastornos muy prevalentes entre las pacientes de la muestra estudiada que sufren aborto.

**5<sup>a</sup>.**- Aunque la planificación del embarazo fue un hecho frecuente entre las pacientes abortadoras, la profilaxis prenatal y periconcepcional con yodo y folatos debe ser considerada como deficiente.

**6<sup>a</sup>.**- Las concentraciones sanguíneas de T3 y cobre fueron menores entre las abortadoras que en los controles, contrariamente a lo que ocurrió con la zincemia y la homocisteinemia, que fueron significativamente mayores en las abortadoras respecto de los controles.

**7<sup>a</sup>.**- Parece existir, tanto en abortadoras como en controles, un mecanismo de autorregulación entre zinc y cobre, de modo que cuanto mayores son los niveles de uno, menores son los del otro.

**8<sup>a</sup>.**- En la serie estudiada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones sanguíneas de homocisteína entre aquellas mujeres (controles y abortadoras) que tomaron suplementos pregestacionales de ácido fólico y las que no lo hicieron. No ocurrió igual con el subgrupo de mujeres que comenzaron la terapia con folatos una vez conocido el embarazo.

**9<sup>a</sup>.**- La existencia de asociación entre un determinado efecto y una variable no implica causalidad de ésta sobre aquél. Es imprescindible, por tanto, continuar con la investigación iniciada para poder definir el papel de las variables estudiadas en la etiología del aborto espontáneo, así como el papel terapéutico que su corrección supone.

## ***BIBLIOGRAFÍA***

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-** Ragan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:839-62.
- 2.-** Wicox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidente of early loss of pregnancy. *N Eng J Med* 1988;319:189-94.
- 3.-** Verdú LI, Santamaría R. Aborto: concepto y clasificación. Etiología, anatomía patológica clínica y tratamiento. En: Cabero L, editor. *Tratado de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción*. 1 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 500-508.
- 4.-** Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, et al. Aborto. En: Williams F, editor. *Obstetricia*. 20 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2000. p. 543-67.
- 5.-** Jobanputra K, Coddington C. Spontaneous abortion. En: Evans AT, Niswander KR, editors. *Manual of Obstetrics*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 269-279.
- 6.-** De la Fuente P. Aborto espontáneo. En: Fabre E, editor. *Manual de asistencia a la patología obstétrica*. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Sección de Medicina Perinatal. 1 ed. Zaragoza: INO; 1997. p. 71-87.
- 7.-** Al-Fozan H, Tulandi T. Spontaneous abortion. En *Uptodate* 9.3. Sep14; 2001.
- 8.-** Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-12.
- 9.-** Wicox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidente of early loss of pregnancy. *N Eng J Med* 1988;319:189-94.
- 10.-** Lee C, Slade P. Miscarriage as a traumatic event: a review of the literature and new implications for intervention. *J Psych Res* 1996;40:235-44.
- 11.-** Ación P, Balasch J, Comino R, Egozcue J, Parrilla JJ, Viscosillas P. Aborto de repetición. Documentos de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 1996. ([http://www.prosego.com/docs/documentos\\_consenso/consenso96/](http://www.prosego.com/docs/documentos_consenso/consenso96/)).
- 12.-** Quereda F, Ación P. El aborto de repetición. Programa de actualización en Ginecología y Obstetricia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 1998. ([http://www.prosego.com/docs/documentos\\_programas/actualizacion98/](http://www.prosego.com/docs/documentos_programas/actualizacion98/)).
- 13.-** Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic análisis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a casecontrol study. *Hum Reprod* 2002;17:446-51.

- 14.- Stern JJ, Dorfmann MD, Gutiérrez-Najar AJ, Cerrillo M, Coulam CB. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996;65:250-3.
- 15.- Voullaire L, Wilton L, McBain J, Callghan T, Williamson R. Chromosome abnormalities identified by comparative genomic hybridization in embryos from women with repeated implantation failure. *Mol Hum Reprod* 2002;8:1035-41.
- 16.- Quenby S, Vince G, Farquharson R, Aplin J. Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control?. *Hum Reprod* 2002;17:1959-63.
- 17.- Viniker DA. Hypothesis on the role of sub-clinical bacteria over the endometrium (bacteria endometrialis) in gynaecological and obstetric enigmas. *Hum Reprod Update* 1999;5:373-85.
- 18.- Salvatierra V, Comino R, Florido J, Beltrán E, Vergara F. Parámetros vasculares y glandulares del endometrio en úteros malformados: su valoración. *Clin Invest Gin Obst* 1977;4:221-8.
- 19.- Acién P. Uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Infert Reprod Med Clin North AM* 1996;7:689-719.
- 20.- Acién P, Quereda F. Abdominal myomectomy: results of a simple operative technique. *Fertil Steril* 1996;65:41-51.
- 21.- Acién P. Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod* 1993;8:122-6.
- 22.- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Hemorragias del primer trimestre. Protocolos de atención obstétrica de la sociedad española de ginecología y obstetricia. (<http://www.prosego.com/index>).
- 23.- Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK Progestágenos para prevenir el aborto espontáneo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 24.- Craig LTB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulina resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487-90.
- 25.- Le Beau SH, Mandel SJ. Thyroid Disorders During Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:117-136.
- 26.- Branch DW, Silver RM. Criteria for antiphospholipid síndrome: early pregnancy loss, fetal loss, or recurrent pregnancy loss?. *Lupus* 1996;5:409-13.

BIBLIOGRAFÍA

- 27.-** Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparina para las mujeres embarazadas con trombofilia adquirida o heredada (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 28.-** Acién P, Roca M, Sánchez-Ferrer M, Martín M. Esterilidad de causa psicológica. *Toko-Gin Pract* 2002;61:26-33.
- 29.-** Cano F, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescent in the decline in female fecundity. *Fertil Steril* 1995;64:584-9.
- 30.-** Gallo Vallejo M, Orera Clemente M. Riesgo de defectos congénitos derivados de la edad. En Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad y Consumo ed. *Guía para la Prevención de Defectos Congénitos*. Subdirección General de Cartera de Servicios y Nuevas Tecnologías. 1 ed. Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones; 2006. p.31-7.
- 31.-** Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature. *Obstet Gynecol* 1986; 41:726-742.
- 32.-** Gilbert WM. et al. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol* 1999; 93:9-14.
- 33.-** VanKatwijk C, Peeters LL. Clinical aspects of pregnancy after the age of 35 years: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 1998;4:185-194.
- 34.-** Nicolaidis P, Petersen M. Origin and mechanism of non disjunction in human autosomal trisomies. *Human Rep* 1998;13:313-319.
- 35.-** McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995;6:282-288.
- 36.-** Regan L, Fraude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989;299:541-5.
- 37.-** Clemente M. Prevención de las enfermedades genéticas. En Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad y Consumo ed. *Guía para la Prevención de Defectos Congénitos*. Subdirección General de Cartera de Servicios y Nuevas Tecnologías. 1 ed. Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones; 2006. p. 39-43.
- 38.-** Graham JM, Edwards MJ. Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illness and resultant patterns of defects in humans. *Teratology* 1998; 58:209-21.

- 39.-** Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural birth defects: systematic review and meta analysis. *Epidemiology* 2005; 16: 216-219.
- 40.-** Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:139-47.
- 41.-** Bailon Muñoz E. enfermedades crónicas y gestación. En Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad y Consumo ed. Guía para la Prevención de Defectos Congénitos. Subdirección General de Cartera de Servicios y Nuevas Tecnologías. 1 ed. Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones; 2006. p.60-72.
- 42.-** Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: The elephant in the room. *Science* 2005;308:1589-1591.
- 43.-** Dones J, Jodoul P. What are the implications of myomas on fertility? *Hum Reprod* 2002;17:1424-1430.
- 44.-** The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2006;86:194-199.
- 45.-** Griffiths A, D'Angelo A, Amso N. Tratamiento quirúrgico de los fibromas para la subfertilidad. (Revisión Cochrane traducida) En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 46.-** Cerqueira Dapena, MJ. En: Cabero L editor. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2003; p. 732-47.
- 47.-** Lombardía J, Fernández M. Patología obstétrica. En: Lombardía J, Fernández M editores. Ginecología y Obstetricia. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007; p. 393-402.
- 48.-** American Diabetes Association. Report of the Expert Comité in teh Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25:5-20.
- 49.-** Grupo Español para el Estudio de la Diabetes y el Embarazo-GEDE. Guía Asistencial 2006. *Prog Obstet Ginecol* 2007;50:249-64).
- 50.-** Cabero L, González N. Diabetes y embarazo. Diabetes y embarazo. Documentos de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.2003. [http://www.prosego.com/docs/documentos\\_consenso/consenso2003](http://www.prosego.com/docs/documentos_consenso/consenso2003).

BIBLIOGRAFÍA

- 51.-** Reece EA, Homko CJ. ¿Por qué las diabéticas tienen productos malformados?. *Clin Obstet Ginecol* 2000;1:29-42.
- 52.-** Miodovnik M, Mimouni F, Tsang RC. Glycemic control and spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic women. *Obstet Gynecol* 1986;68:366.
- 53.-** Walkinshaw SA. Control muy riguroso versus riguroso para la diabetes en el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 54.-** Williams J. Overview of the care of pregnant women with pre-existing diabetes. *Journal of Diabetes Nursing* 2003;7:12-6.
- 55.-** Maresh M. Diabetes in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2001;13:103-7.
- 56.-** Langer O, Conway DL. Level of glycaemia and perinatal outcome in pregestational diabetes. *J Mat Medicine* 2000;9:35-41.
- 57.-** Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern diabetic pregnancy audit, 1997. *BMJ* 1997;315:279-81.
- 58.-** Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah POD, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997;315:275-8.
- 59.-** Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev* 2001; 61:85-95.
- 60.-** Jovanovic L: Papel de la dieta y la insulina en el tratamiento de la diabetes durante el embarazo. *Clin Obstet Ginecol* 2000;1:43.
- 61.-** Jañez M, González A. Vigilancia de la diabetes en el embarazo. *Act Obstet Ginecol* 2002;14:22-35.
- 62.-** Martín Vaquero MP, García Ingelmo MT. Tratamiento dietético En: Pallardo LF, González A, Quero J editores. *Diabetes y embarazo*. 1 ed. Madrid: Aula Médica; 1999. p.135 –40.
- 63.-** Ceysens G, Rouiller D, Bouvain M. Ejercicio para las mujeres embarazadas diabéticas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

**64.-** Mason JE, Rimm EB, Stampfer MJ: Physical activity and incidence of noninsulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet*, 1991;338:774.

**65.-** Hadden DR. The management of diabetes in pregnancy. *Postgr Med J* 1996;72:525-31.

**66.-** González JL. Management of diabetes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:165-9.

**67.-** Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;324:705-8.

**68.-** Anderson JH, Brundelle RL, Koivisto VA. Reduction of postprandial hyperglycaemia and frequency of hypoglycaemia in IDDM patients on insulin analog treatment. Multicentre insulin lispro study group. *Diabetes* 1997;46:265-70.

**69.-** Johansson UB, Adamson UC, Lins PE, Wredling RA. Improved blood glucose variability, HbA1C in insulin infusion and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. The Swedish Multicentre Lispro Insulin Study. *Diabetes Metab* 2000;26:192-6.

**70.-** Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Análogos de insulina de acción rápida versus insulina humana corriente en pacientes con diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

**71.-** Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Infusión continua de insulina subcutánea versus inyecciones diarias múltiples de insulina para las mujeres embarazadas con diabetes (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

**72.-** Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocrine Reviews* 1981;2:87-102.

**73.-** Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Enfermedades del tiroides. En: Harrison editor. *Manual de Medicina*. 17 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana 2005. p. 868-76.

BIBLIOGRAFÍA

- 74.-** Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ et al. Endocrine disorders. En: Williams editor. Obstetrics 21 ed. New York: McGraw-Hill 2001. p.1246-54.
- 75.-** Seely BL, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R editors. Maternal-Fetal Medicine. 4 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999. p. 996-1014.
- 76.-** Alexander E, Marqusee E. Timing and Magnitude of Increases in Levothyroxine Requirements during Pregnancy in Women with Hypothyroidism. N Engl J Med 2004; 351:241-249.
- 77.-** Ortega González C. Disfunción tiroidea y embarazo. Rev Endocrinol Nutr 2005; 13:37-41.
- 78.-** Ohara N, Tsujino T, Maruo T. The role of thyroid hormona in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment. J Obstet Gynaecol Can 2004;26:982-90.
- 79.-** Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1997;40:65-80.
- 80.-** Kaplan MM, Meier DA. Enfermedades de la glándula tiroides durante el embarazo. En: Gleicher N, Buttino L, editores. Tratado de las complicaciones clínicas del embarazo 3 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2000.p.135-150.
- 81.-** Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med 2003; 348:2646-54.
- 82.-** ACOG Committee Opinion No. 241, September 2000. (<http://www.acog.org/navbar/current/publications.cfm>).
- 83.-** Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hipothyroxinemia?. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3975-87.
- 84.-** Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease. Clinical applications. JAMA 2004; 291:239-43.
- 85.-** Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet 2003; 362:459-68.
- 86.-** Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. New Engl J Med 1999;341:549-55.

- 87.-** ACOG Practice Bulletin No. 37, August 2002. Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100: 387-96.
- 88.-** Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endoc Rev* 1997; 18: 404-33.
- 89.-** Major CA, Nageotte MP. Thyroid disease. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B editors. *High risk pregnancy. Management options*. 2 ed. London.: W B Saunders;1999.p.234-68.
- 90.-** Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
- 91.-** Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:45-64.
- 92.-** Roti E, Minelli R, Salvi M. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1679-82.
- 93.-** Lafuente P, Rodríguez O. Hipo e hipertiroidismo. En: Lombardía J, López de Castro editores. *Problemas de salud en el embarazo*. 2 ed. Madrid: Ediciones Ergón; 2000. p. 563-98.
- 94.-** Hollowell JG, StaehlingNW, FlandersWD, HannonWH, Gunter EW, Spencer CA & Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–499.
- 95.-** Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *European Journal of Endocrinology* 2004;150:751-5.
- 96.-** Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91:2587–2591.
- 97.-** Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *European Journal of Endocrinology* 2008;158:841–851.
- 98.-** Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Upd* 2003;9:149-61.
- 99.-** Wilson R, Ling H, MacLean MA, Mooney J, Kinnane D, McKillop JH. Thyroid antibody titer and avidity in patients with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 1999;71:558-61.

BIBLIOGRAFÍA

- 100.-** Roberts J, Jenkins C, Wilson R, Pearson C, Franklin JA, MacLean MA. Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 +/- lymphocytes and an increased incidence of thyroid antibodies. *Europ J Endocrinol* 1996;134:84-6.
- 101.-** Stewart-Akers AM, Krasnow JS, Brekosky J, DeLoia JA. Endometrial leukocytes are altered numerically and functionally in women with implantation defects. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:1-11.
- 102.-** Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clini Endocrinol* 2003;59:396-401.
- 103.-** Lazarus JH, Hokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endocrinol* 2000;53:265-78.
- 104.-** Abalovich M, Gutiérrez S, Alcaraz G, Maccallini G, García A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-8.
- 105.-** Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6.
- 106.-** Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester,UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 107.-** Nilsson I, Astedt B, Hedner U, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). *Acta Med Scand* 1975;197:153-9.
- 108.-** Lynch A, Byers T, Emlen W, Rynes D, Shetterly SM, Hamman RF. Association of antibodies to beta2-glycoprotein 1 with pregnancy loss and pregnancy-induced hypertension: a prospective study in low-risk pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:193-8.
- 109.-** Higashino M, Takakuwa K, Arakawa M, Tamura M, Yasuda M, Tanaka K. Anticardiolipin antibody and anti-cardiolipin beta-2-glycoprotein I antibody in patients with recurrent fetal miscarriage. *J Perinat Med* 1998;26:384-9.

- 110.-** Chamley L, Duncalf A, Mitchell M, Johnson P. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-1 on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. *Lancet* 1998;352:1037-8.
- 111.-** Salafia CM, Cowchock FS. Placental pathology and antiphospholipid antibodies: a descriptive study. *Am J Perinat* 1997;14:435-41.
- 112.-** Rand JH, Wu XX, Andree H, Lockwood C, Guller S, Scher J et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome-a possible thrombogenic mechanism. *New England Journal of Medicine* 1997;337:154-60.
- 113.-** Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Gynecol.* 1995;86:555-9.
- 114.-** Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Int Med* 994;120:470-5.
- 115.-** Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301-4.
- 116.-** Lockwood C, Romero R, Feinberg R, Clyne L, Coster B, Hobbins J. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obst Gynecol* 1989;161:369-73.
- 117.-** Lubbe W, Butler W, Palmer S, Liggins G. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet* 1983;1:1361-3.
- 118.-** Elder M, de Swiet M, Robertson A, Flloyd E, Hawkins D. Low-dose aspirin in pregnancy. *Lancet* 1988;410.
- 119.-** Carreras LO, Pérez G, Vega H, Casavilla F. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: successful treatment with gammaglobulin. *Lancet* 1988;393-4.
- 120.-** Francois A, Freund M, Daffos F, Remy P, Aiach M, Jacquot C. Repeated fetal losses and lupus anticoagulant. *Ann IntnMed* 1988;109:993-4.
- 121.-** Scott J, Branch D, Kochenour N, Ward K. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization. *Am J Obst Gynaecol* 1988;159:1055-6.

BIBLIOGRAFÍA

**122.-** Rosove M, Tabsh B, Wasserstrum N, Howard P, Hahn B, Kalunian K. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obst Gynecol* 1990;75:630-4.

**123.-** Many A, Pauzner R, Carp H, Langevitz P, Martinowitz U. Treatment of patients with antiphospholipid antibodies during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:216-8.

**124.-** Kobayashi S, Tamura N, Tsuda H, Mokuno C, Hashimoto H, Hirose S. Immunoabsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992;51:399-401.

**125.-** Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis. *Br J Obst Gynaecol* 1994;101:9-17.

**126.-** Shefras J, Farquharson R. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:171-4.

**127.-** Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos anticoagulante lúpico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 1. Chichester,UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

**128.-** Di Nisio M, Peters LW, Middeldorp S. Anticoagulantes para el tratamiento de la pérdida recurrente del embarazo en mujeres con el síndrome antifosfolipídico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

**129.-** Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Effects of lupus and antiphospholipid syndrome on pregnancy. In Barter J Hampton N, editors. *Yearbook of Obstetrics and Gynaecology* 1ed. Oxford: Clinical Publishing Services; 2002.p.234-40.

**130.-** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Síndrome antifosfolípido en obstetricia (2002). *Protocolos de atención obstétrica de la sociedad española de ginecología y obstetricia*. (<http://www.prosego.com/index>).

**131.-** Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GRV, Tripplet DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.

**132.-** Esplin MS. Management of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44:20-8.

- 133.-** Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Antiagregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes' syndrome. *Lupus* 2001; 10:241-5.
- 134.-** Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ. Homocyst(e)ine and coronary disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med* 1997;157:2299-308.
- 135.-** Ubbink JB, Delport R, Riezler R, Vermaak WJ. Comparison of three different plasma homocysteine assays. chromatography-mass spectrometry. *Clin Chem* 1999; 45:670-75.
- 136.-** Ray GJ, Laskin CA. Folic acid and homocyst (e) ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy: a sistematic review. *Placenta* 1999;20:519-29.
- 137.-** de Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BME, van Geijn HP (1997) Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1998;104, 1248–1254.
- 138.-** Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AMV, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. Human methylenetetrahydrofolatereductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genet* 1994:195–200.
- 139.-** Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196-9.
- 140.-** Ashworth JR, Warren AY, Johnson IR, Baker PN .Plasma from pre-eclamptic women and functional change in myometrial resistance arteries. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:459–61.
- 141.-** Fridman O, D´eramo JL, Finkelstein AE. Homocisteina plasmatica: factor de riesgo independiente de afecciones vasculares oclusivas. *Revista Argentina de Cardiologia* 1997;65:571-81.
- 142.-** Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J & Kooner JS Acute hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1998;351:36–37.
- 143.-** Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-375.

*BIBLIOGRAFÍA*

- 144.-** Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-1050.
- 145.-** Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 1995;75:132-136.
- 146.-** Nelen WLD, Bulten J, Blom HJ, Steegers EAP, Hanselaar AGJ, Eskes TKA (1998) Association between chorionic villous vascularization and homocysteine concentration in women with unexplained recurrent pregnancy loss?. *Neth J Med* 1999; 52:57-60.
- 147.-** Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O , Salonen H. The paradoxical effects of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruption placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 177:156–61.
- 148.-** Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvale G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study. *JAMA* 1995; 274: 1526–33.
- 149.-** Zetterberg H. Methylenetetrahydrofolate reductase and transcobalamin genetic polymorphisms in human spontaneous abortion; biological and clinical implications. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:1186-203.
- 150.-** Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, Wright JD, Johnson CL. Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med* 1999;131:331-339.
- 151.-** Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Gamer PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:660-4.
- 152.-** Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matías M, Hennekens CH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:1817-21.
- 153.-** Zacarías-Castillo R, Hernández-Rebollar AE, Zajarias-Rabchinsky A, González-Bárcena D. Hiperhomocisteinemia. Un nuevo factor de riesgo coronario. *Gac Méd Méx* 2001;137:335-45.
- 154.-** de Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Lacan P, Richard G. Lipid-lowering drugs and homocysteine. *Lancet* 1999;353:209-10.

- 155.-** Hussein W, Green R, Jacobsen D, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1999;131:348-351.
- 156.-** Hofmann MA, Kohl B, Zumbach MS, Borcea V, Bierhaus A, Henkels M, et al. Hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:841-8.
- 157.-** George L, Mills JL, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, Cnattingus S. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA* 2002;288:1867-73.
- 158.-** Scott JM, Weir G, Kirke PN. Folate and neural tube defects. In Bailey LB, editor. *Folate in Health and Disease*. 1 ed. New York: Marcel Dekker;1995.p.329-60.
- 159.-** Hook EB, Czeizel AE. Can terathanasia explain the protective effect of folic acid supplementation on birth defects?. *Lancet* 1997;350:513-5.
- 160.-** Windham GC, Shaw GM, Todoroff K, Swan SH. Miscarriage and use of multi-vitamins or folic acid. *Am J Med Genet* 2000;90:261-2.
- 161.-** Bailón Muñoz E, Rodríguez Rozalén MA. Enfermedades crónicas y gestación. En Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad y Consumo , ed. *Guía para la Prevención de Defectos Congénitos*. Subdirección General de Cartera de Servicios y Nuevas Tecnologías. 1 ed. Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones;2006. p. 75-86.
- 162.-** Coste J, Job-Spira N, Hernández H. Risk factors for spontaneous abortion: a case-control study in France. *Hum Reprod* 1991;8:1332-7.
- 163.-** Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Intervenciones para promover el abandono del hábito de fumar durante el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 164.-** Woodby LL, Windsor RA, Snyder SW, Kohler CL, Diclemente CC. Predictors of smoking cessation during pregnancy. *Addiction* 1999;94:283-92.
- 165.-** McBride CM, Emmons KM, Lipkus IM. Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation. *Health Educ Res* 2003;18:156-70.
- 166.-** Centers for Disease Control and Prevention. Women and smoking: a report of the Surgeon General (Executive Summary). *Morbidity and Mortality: Weekly Report* 51 (No. RR-12); 2002.

*BIBLIOGRAFÍA*

**167.-** Frost FJ, Cawthorn ML, Tollestrup K, Kenny FW, Schrage LS, Nordlund DJ. Smoking prevalence during pregnancy for women who are and women who are not Medicaid-funded. *Am J Prev Med* 1994;10:91-6.

**168.-** Graham AV, Reeb KG, Kitson GC, Zyzanski SJ, Frank SH. A clinical trial to reduce the rate of low birth weight in an inner-city black population. *Fam Med* 1992;24:439-46.

**169.-** Graham H. Smoking prevalence among women in the European community 1950-1990. *Soc Sci Med* 1996;43:243-54.

**170.-** Tappin DM, Lumsden MA, McIntyre D, McKay C, Gilmour WH, Webber R et al. A pilot study to establish a randomized trial methodology to test the efficacy of a behavioural intervention. *Health Educ Research* 2000;15:491-502.

**171.-** Borelli B, Bock B, King T, Pinto B, Marcus BH. The impact of depression on smoking cessation in women. *Am J Prev Med* 1996;12:378-87.

**172.-** Dejin-Karlsson E, Hanson BS, Ostergren PO, Ranstam J, Isacson SO, Sjoberg NO. Psychosocial resources and persistent smoking in early pregnancy - a population study of women in their first pregnancy in Sweden. *J Epid Commun Health* 1996;50:33-9.

**173.-** McNutt LA, Carlson BE, Persaud M, Postmus J. Cumulative abuse experiences, physical health and health behaviours. *Ann Epid* 2002;12:123-30.

**174.-** Wergeland E, Strand K, Bjerkedal T. Smoking in pregnancy: a way to cope with excessive workload. *Scan J Prim Health Care* 1996;14:21-8.

**175.-** Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Org* 1987;65:663-737.

**176.-** Ernst M, Moolchan T, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adol Psych* 2001;40:630-41.

**177.-** Horta BL, Barros FC, Memezes AM, Victora CG. Environmental tobacco smoke and breastfeeding duration. *Am J Epidemiol* 1997;146:128-33.

**178.-** Amir LH, Donath SM. Does maternal smoking have a negative physiological effect on breastfeeding?. The epidemiological evidence. *Birth* 2002;29:112-23.

**179.-** Oncken CA, Kranzler HR. Pharmacotherapies to enhance smoking cessation during pregnancy. *Drug Alc Rev* 2003;22:191-202.

**180.-** Polanska K, Hanke W. Effect of smoking during pregnancy of maternal condition and birth outcome. Overview of epidemiologic studies. *Przegl Epidemiol* 2004;58:683-91.

- 181.-** Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 1998;8:520-6.
- 182.-** Di Franza JR, Lew RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Pract* 1995;40:385-94.
- 183.-** Lindbohm ML, Sallmen M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:84-96.
- 184.-** Samet JM. New effects of active and passive smoking on reproduction?. *Am J Epidemiol* 1991;133:348-50.
- 185.-** Lincoln R. Smoking and reproduction. *Fam Plan Perspect* 1986;18:79-84.
- 186.-** Venners SA, Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004;159:993-1001.
- 187.-** Walsh RA. Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: examination of the criteria of causation. *Hum Biol* 1994;66:1059-92.
- 188.-** Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Thiry P, Rodeck C. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:25-9.
- 189.-** Gocze PM, Szabo I, Freeman DA. Influence of nicotine, cotinine, anabasine and cigarette smoke extract on human granulosa cell progesterone and estradiol synthesis. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:266-72.
- 190.-** Jaakkola JJ, Jaakkola N, Salseen K. Fetal growth and length of gestation in relation to prenatal exposure to environmental tobacco smoke assessed by hair nicotine concentration. *Environ Health Perspect* 2001;109:557-61.
- 191.-** Windham GC, Eaton A, Hopkins B. Evidence of an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis and new data. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1999;13:35-57.
- 192.-** Hainaut P, Pfeifer GP. Patterns of p53 G→T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNA-damage by tobacco smoke. *Carcinogenesis* 2001; 22:367-374.
- 193.-** Hussain SP, Amstad P, Raja K, Sawyer M, Hofseth L, Shields PG et al. Mutability of p53 hotspot codons to benzo(a)pyrene diol epoxide (BPDE) and the

BIBLIOGRAFÍA

frequency of p53 mutations in nontumorous human lung. *Cancer Res* 2001; 61: 6350-6355.

**194.-** Matter B, Wang G, Jones R, Tretyakova N. Formation of diastereomeric benzo[a]pyrene diol epoxide-guanine adducts in p53 gene-derived DNA sequences. *Chem Res Toxicol* 2004; 17: 731-741.

**195.-** Milunsky A, Carmella SG, Ye M, Hecht SS. A tobacco-specific carcinogen in the fetus. *Prenat Diagn* 2000;20:307-10.

**196.-** Lackman GM, Salzberger U, Tollner U, Chen M, Carmella SG, Hetch SS. Metabolites of a tobacco-specific carcinogen in urine of newborns. *J Nat Cancer Inst* 1999;91:459-65.

**197.-** Shiverick KT, Salafia C. Cigarette smoking and pregnancy: ovarian, uterine and placental effects. *Placenta* 1999;20:265-72.

**198.-** Von Mandach U. Drug use in pregnancy. *Ther Umsch* 2005;62:29-35.

**199.-** Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Intervenciones para promover el abandono del hábito de fumar durante el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

**200.-** Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszek A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 1998;12:435-44.

**201.-** Eskenazi B. Cafeína durante el embarazo: ¿motivos para preocuparse?. *JAMA* 1994;3:319-321.

**202.-** Soriguer Escofet FC, Olveira Fuster G. Requerimientos nutricionales durante la gestación. En Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad y Consumo ,ed. Guía para la Prevención de Defectos Congénitos. Subdirección General de Cartera de Servicios y Nuevas Tecnologías 1 ed. Ministerio de Sanidad y Consumo: Centro de Publicaciones;2006. p.9-20.

**203.-** Moore C, Negrusz A, Lewis D. Determination of drugs of abuse in meconium. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998;713:137-46.

**204.-** Lutiger B, Gram. K, Einarson TR, Koren G. Relationship between gestational cocaine use and pregnancy outcome: a meta-analysis. *Teratology* 1991;44:405-14.

**205.-** Risch HA, Weis NS, Clarke EA, et al. Risk factors for spontaneous abortion and its recurrence. *Am J Epidemiol* 1988;128:420-30.

- 206.-** Comité de Expertos. International drug monitoring: the role of national centres. Technical Re-port Series n.º 498. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1972.
- 207.-** McQueen EG. Pharmacological basis of adverse drug reactions. In: Speight TM, editor. Avery's drug treatment. Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics. 3ed. Auckland: Adis Press;1987.p.223-52.
- 208.-** Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. 4 ed. Oxford: Oxford University Press;1991. p .18-45.
- 209.-** McKendrick JG, Coats J, Newman D. Report of the action of anaesthetics. Br Med J 1880; 2: 957.
- 210.-** Koren G, Pastuzsak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998;338: 1128-37.
- 211.-** Pérez Landeiro A, Allende-Bandrés MA, Fernández A, Palomo P. Teratogénesis: clasificaciones. Farm Hosp 2002;26:171-77.
- 212.-** Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects - a new opportunity. N Engl J Med 2003; 349:2556-9.
- 213.-** Taboada Lugo N, Lardoeyt Ferrer R, Quintero Escobar K, Torres Sánchez Y. Teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos. Rev Cubana Obstet Ginecol 2004;30:14-22.
- 214.-** Medicamentos y embarazo. Boletín Terapéutico Andaluz 1995; 11 (Monografías nº 8): 1-50.
- 215.-** Rubio S, García ML. Utilización de fármacos durante el embarazo y la lactancia. Farm Hosp 1993;17:3-24.
- 216.-** Armijo JA, Benitez J. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Flórez, ed. Farmacología humana. 3 ed. Barcelona: Editorial Masson:1997. p.107-29.
- 217.-** Irl C, Hasford J (PEGASUS Study Group). The PEGASUS project – a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. Iny J Clin Pharmacol Ther 1997; 35: 572-6.
- 218.-** Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000; 356: 1735-6.

BIBLIOGRAFÍA

- 219.-** Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Sorensen HT (The EUROMAP group). Drug use in the first pregnancy and lactation: a population-based study among Danish women. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:139-44.
- 220.-** Collaborative Group on Drug Use in pregnancy (C.G.D.U.P.). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39: 185-96.
- 221.-** Abad Gimeno FJ, Pons Cabrera J, Micó Mérida M, Casterá Melchor DE, Bellés Medall MD, Sánchez Pedroche A. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía Rápida de Consulta. *FAP* 2005;3:49-61.
- 222.-** Lawson DH. Epidemiology. En: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. 4ed. Oxford: Oxford University Press;1991. p. 5-17.
- 223.-** Marty CR. Adverse reactions to drugs in general practice. *Br Med J* 1979;1: 194-7.
- 224.-** Committee on Safety on Medicines. CSM update. *Br Med J* 1985; 291: 46.
- 225.-** Uso de medicamentos durante o embarazo. *Boletín de Farmacoterapéutica da Área de A Coruña* 2000;1:1-6.
- 226.-** Arboix M, Laporte JR, Frati ME, Rutllan M. Effect of age and sex on acenocoumarol requirements. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:475-9.
- 227.-** Jick H, Slone D, Borda IT, Shapiro S. Efficacy and toxicity of heparin in relation to age and sex. *N Engl J Med* 1968;279:284-6.
- 228.-** Olesen C, Sorensen HT, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Steffensen FH (The EUROMAP group). Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the swedish classification system. A population-based study among danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:686-92.
- 229.-** Berglund F, Flodh H, Lundborg P, Prame B, Sannerstedt R. Drug use during pregnancy and breast-feeding. A classification system for drug information. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 126:1-55.
- 230.-** Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, Kihlstrom I, Alvan G, Prame B, et al. Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. *Drug Saf* 1996;14:69-77.
- 231.-** Baranski B. Effects of the workplace on fertility and related reproductive outcomes. *Environ Health Perspect* 1993;101:81-90.

- 232.-** Gardella JR, Hill JA. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semen Reprod Med* 2000;18:407-24.
- 233.-** McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Einarson TR, Koren G. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1998;34:288-92.
- 234.-** McGregor DG. Occupational exposure to trace concentrations of waste anesthetic gases. *Mayo Clinic Proc* 2000;75:273-77.
- 235.-** Marcus M, McChesney R, Goleen A, Landrigan P. Video display terminals and miscarriage. *J Am Women Assoc* 2000;55:84-8.
- 236.-** Timins JK. Radiation during pregnancy. *N J Med* 2001; 98:29-33.
- 237.-** WHO Control of Genetic Diseases. EB 116/3 2005. Disponible en: ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB116/](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB116/)).
- 238.-** Mantel AG, Shepard TH. Morphological análisis of spontaneous abortuses. In Benneth MJ, Edmonds DK, editors. *Spontaneous and recurrent abortion*. 1 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications;1987.p.8-28.
- 239.-** Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: Milunsky A, editor. *Genetic Disorders and the fetus*. 4 ed. Baltimore: The John Hopkins University Press;1998. p.179-99.
- 240.-** Klein J, Stein Z. Epidemiology of chromosomal anomalies in spontaneous abortion : prevalence, manifestation and detrerminants. In Benneth MJ, Edmonds DK, editors. *Spontaneous and recurrent abortion*. 1 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications;1987.p.29-43.
- 241.-** McFadyen IR. Early fetal loss. In: Rodeck C, editor. *Fetal Medicine*. 1 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publishers;1989. p.26-43.
- 242.-** Aborto de repetición. Documentos de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.1996. Disponible en: ([http://www.prosego.com/docs/documentos\\_consenso/consenso96/](http://www.prosego.com/docs/documentos_consenso/consenso96/)).
- 243.-** Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knegt AC, Gerssen-Schoorl BJ, Wouters CH, Hansson KB, Hochstenbach R, Madam K, van der Veen F, Goldjin M. Selective chromosome análisis in copules with two or more miscarriages: a case-control study. *BMJ* 2005;331:137-41.
- 244.-** Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod* 2002;17:2981-5.

BIBLIOGRAFÍA

**245.-** Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

**246.-** Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Inmunoterapia para el aborto espontáneo recurrente (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>

**247.-** Li TC. Guides for practitioners. Recurrent miscarriage: principles of management. *Hum Reprod* 1998;13:478-82.

**248.-** Bamigboye AA, Morris J. Administración de suplementos de estrógenos, principalmente el dietilestilbestrol, para la prevención de abortos espontáneos y otros resultados de embarazo adversos (Revisión Cochrane traducida). En *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>.

**249.-** Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao Y-P, Skepper JN, Nurton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress: a possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* 2000;157:2111-22.

**250.-** Simsek M, Naziroglu M, Simsek H, Cay M, Aksakal M, Kumru S. Blood plasma levels of lipoperoxides, glutathione peroxidase, beta carotene, vitamin A and E in women with habitual abortion. *Cell Bioch Func* 1998;16:277-31.

**251.-** Di Cintio E, Parazzini F, Chatenoud L, Surace M, Benzi G, Zanconato G et al. Dietary factors and risk of spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Rprod Biol* 2001;95:132-6.

**252.-** Godfrey K, Robinson S, Barker DJ, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ* 1996;312:410-4.

**253.-** Morris CD, Jacobson SL, Anand R, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB et al. Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: evidence from a large prospective cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:643-51.

**254.-** National Research Council Committee on Diet and Health. Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. Washington DC: National Academy Press; 1989.

- 255.-** WHO. Safe Vitamin A dosage during pregnancy and lactation. Recommendations and report of a consultation (WHO/NUT/98). Geneva: World Health Organisation; 1998.
- 256.-** Olsen RE. Vitamin deficiency, dependency, and toxicity. In: Beers MH, Berkow R, editors. The Merck manual of diagnosis and therapy [electronic resource]. 17th Edition. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc; 1999.
- 257.-** Bendich A, Machlin LJ. The safety of oral intake of vitamin E: data from clinical studies from 1986-1991. In: Packer L, Fuchs J, editors. Vitamin E in health and disease. 1 ed. New York: Marcel Dekker;1993. p .101-4.
- 258.-** Rumbold A, Middleton P, Crowther CA. Suplementos vitamínicos para la prevención del aborto espontáneo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 259.-** Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Suplementación periconcepcional con folato y/o multivitaminas para la prevención de los defectos del tubo neural (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 260.-** Fabre González E, Fortunv Estivilí A. Asistencia preconcepcional. En: E. Fabre, editor. Manual de Asistencia al Embarazo Normal. Zaragoza: Edelvives. 1993:35-45.
- 261.-** ACOG Technical Bulletin. No 205. Preconceptional care. *Int J Obstet Gynecol* 1995; 50: 201-7.
- 262.-** Nievalstein R, Hartwig N, Vermij-Keers C, Valk J. Embryonic development of the mammalian caudal neural tube. *Teratol* 1993;48:21-31.
- 263.-** O'Rahilly R, Muller F. Summary of the initial development of the human nervous system. *Teratol* 1999;60:39-41.
- 264.-** Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Recomendaciones sobre suplementación con ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural. *Int Ter Sist Nac Salud* 2001;25:66-67.
- 265.-** Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90.

BIBLIOGRAFÍA

- 266.-** MRC Vitamin Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-37.
- 267.-** Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effects of folic acid. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93:15227-32.
- 268.-** Schorah CJ, Smithells RW. Maternal vitamin nutrition and malformations of the neural tube. *Nutr Res Rev* 1991;4:33-49.
- 269.-** Martínez-Frías ML, E. Rodríguez-Pinilla, E. Bermejo y M. Gallo. Suplementación periconcepcional con folatos y prevención de defectos congénitos. *Prog Diag Prenat* 1997;9:555-63.
- 270.-** Scott JM, Weir Dj. Folate/vitamin B12 interrelationships. *Essays in Biochemistry* 1994;28:63-72.
- 271.-** Prevention of neural tube defects by periconceptual folic acid supplementation in Europe. EUROCAT 2003 (European Surveillance of Congenital Anomalies). Disponible en <http://www.eurocat.ulster.ac.uk>
- 272.-** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Recomendaciones sobre el uso periconcepcional de ácido fólico. Protocolos de atención obstétrica de la sociedad española de ginecología y obstetricia. Año 2006. Disponible en: [http://www.prosego.com/docs/protocolos/PDF\\_Uso\\_Periconcepcional\\_Acido\\_Folico](http://www.prosego.com/docs/protocolos/PDF_Uso_Periconcepcional_Acido_Folico)
- 273.-** Irlés Rocamora JA, Iglesias Bravo EM, Avilés Mejías S, Bernal López E,P. de Valle Galindo B, Moriones López L, et al. Valor nutricional de la dieta en embarazadas sanas. Resultados de una encuesta dietética en gestantes. *Nutr Hosp* 2003;18: 248-252.
- 274.-** Arija V, Cuco G, Vila J, Iranzo R, Fernandez-Ballart J. Food consumption, dietary habits and nutritional status of the population of Reus: follow-up from preconception throughout pregnancy and after birth. *Med Clin (Barc)* 2004;123:5-11.
- 275.-** Real M, González CM, Sanz JA. Uso de folatos en la gestación. *Boletín de Información Farmacoterapéutica. Servicio Murciano de Salud* 2002;1:1-3.
- 276.-** Kirke PN, Mohillo A, Doly L, Burke H, Weir D, Scout JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Quarterly J Med* 1993;86:703-08.
- 277.-** Czeizel A, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-35.

- 278.-** Brounwer IA. Folic acid, folate and homocysteine: human intervention studies. *Eur J Obst Gynecol* 2000; 92:183-4.
- 279.-** Merke F. History and iconography of endemic goitre and cretinism. Lancater: MTP Press Limited;1984.
- 280.-** Fisher, DA. Thyroid Hormone Effects on Growth and Development. In Delange F, Fisher DA, Malvaux P editors. *Pediatric Thyroidology* 1 ed. Basel: Karger;1985.p.75-89.
- 281.-** Ortega González C. La depuración del yodo durante el Embarazo. *Rev Endocr Nutr* 2005;13:37-41.
- 282.-** Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Consequences of Iodine Deficiency for Brain Development. En Gabriella Morreale de Escobar, Jan J.M. de Vijlder, Sigrid Butz and Ulrike Hostalek editors. *The Thyroid and Brain*. 1 ed. Stuttgart: Schattauer;2003.p.33-56.
- 283.-** WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessment of iodine deficiency disorders and the control programme report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation.1993:14-23.
- 284.-** Hetzel BS.Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983; 2:1126-1129.
- 285.-** Beaufriere B, Bresson JL, Briend A, Ghisolfi J, Goulet O, Navarro J, et al. Iodine nutrition in the infant. Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics. *Arch Ped* 2000;7:66-74.
- 286.-** World Health Organization: Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. 2 ed. Geneve, Switzerland: Department of Nutrition, World Health Organization; 2001:1-107.
- 287.-** Dominguez I, Reviriego S, Rojo-Martinez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, et al. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin (Barc)* 2004;122:449-453.
- 288.-** Haider BA, Bhutta ZA. Suplementos de micronutrientes múltiples para mujeres durante el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 289.-** Black RE. Micronutrients in pregnancy. *Br J Nutr* 2001;85:193-197.
- 290.-** Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of omphalocele in relation to maternal multivitamin use: a population based study. *Pediatrics* 2002;109:904-8.

BIBLIOGRAFÍA

- 291.-** Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Suplementación periconcepcional con folato y/o multivitaminas para la prevención de los defectos del tubo neural (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 292.-** Ramakrishnan U, Manjrekar R, Rivera J, Gonzalez T, Martorell R. Micronutrients and pregnancy outcome. *Nutr Res* 1999;19:103-59.
- 293.-** Caulfield L, Zavaleta N, Shankur AH, Merialdi M. Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998;65:499-508.
- 294.-** Alnwick D. Weekly iodine supplements work. *Am J Cl Nutr* 1998;67:1103-4.
- 295.-** Yip R. Nutrition intervention for the reduction of maternal mortality: evidence to support multiple micronutrient supplementation during pregnancy. *Safe motherhood technical consultation*; 1997 Oct 18-23; Colombo, Sri Lanka. 1997.
- 296.-** Argiratos V, Samman S. The effect of calcium carbonate and calcium citrate on the absorption of zinc in health female subjects. *Eur J Cl Nutr* 1994;48:198-204.
- 297.-** Turnlund JR. Copper. In: Shils ME, Olson JA, Shike, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 9 ed. Philadelphia: Williams & Wilkins;1994. p.231-41.
- 298.-** King JC, Keen L. Zinc. En Shils ME, Olson JA, Shike, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 9 ed. Philadelphia: Williams & Wilkins;1994. p.214-30.
- 299.-** Mc Aleer MF, Tuan RS. Cytotoxicant-induced trophoblast dysfunction and abnormal pregnancy outcomes: role of zinc and metallothionein. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004;72:361-70.
- 300.-** Jia G. Análisis of serum levels of selenium, zinc, and copper in 132 patients with malignant tumors. *Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chich* 1991;25:205-7.
- 301.-** Ma EL, Jiang ZM. Ion-exchange chromatography in simultaneous determination of serum, copper and zinc levels in patients with cancer of digestive tract. *Chim Med J Engl* 1993;106:118-21.
- 302.-** Malvy DJ, Butschy B, Arnaud J, Sommelet D, Leverger G, Dostalova L, Drucker J. Serum beta-carotene and antioxidant micronutrients in children with cancer, "Cancer in children and antioxidant micronutrients", The French Study Group. *Inst J Epidemiol* 1993;22:761-71.

- 303.-** Overvad K, Wang DY, Olsen J, Allen DS, Thorling EB, Bulbrook RD, Hayward JL. Copper in human mammary carcinogenesis: a case-cohort study. *Am J Epidemiol* 1993;137:409-14.
- 304.-** Yücel I, Arpacı F, Özet A, Döner B, Karayinaloğlu T, Sayar A, Berk Ö. Serum copper and zinc levels and copper/zinc ratio in patients with breast cancer. *Biol Trace Element Res* 1994;40:31-8.
- 305.-** Vahouny GV. Trace elements and cardiovascular disease. *Nutr Toxicol* 1982;1:135-61.
- 306.-** Dementera II, Adrianova MI, Dzsmeshkevich L, Iavarovskii AG, Lokslin LS. Changes in the content of microelements: copper, zinc and iron in the blood of patients following cardiopulmonary bypass. *Anesteziol Reanimatol* 1993;4:50-3.
- 307.-** Magalova T, Brtkova A, Bederova A, Kajaba I, Puchonova I. Serum copper and zinc in industrial centers in Slovakia. *Biol Trace Elem Res* 1994;40:225-35.
- 308.-** Oster O. Trace element concentrations (Cu, Zn, Fe) in serum from patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Chim Acta* 1993;214:209-18.
- 309.-** Oster O, DAhm M, Oelert H. Element concentrations (selenium, copper, zinc, iron, magnesium, potassium, phosphorous) in heart tissue of patients with coronary heart disease correlated with physiological parameters of the heart. *Eur Heart J* 1993;14:770-4.
- 310.-** Macgarity WJ, Dawson EB, Fogelman A. Nutrition in pregnancy and lactation. En Shils ME, Olson JA, Shike, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 9 ed. Philadelphia: Williams & Wilkins;1994. p. 214-30.
- 311.-** Prasad AS. Zinc deficiency in women, infants and children. *J Am Coll Nutr* 1996;15:113-20.
- 312.-** Ortega RM, Quintas ME, Andrés P, Martínez RM, López-Sobaler AM, Requejo AM. Zinc status of a group of pregnant Spanish women: effects on anthropometric data and Apgar scores of neonates. *Nutr Res* 1999;19:1423-8.
- 313.-** Velie E, Block G, Shaw GM, Samuels SJ, Schaffer DM, Kulldorff M. Maternal Supplemental and dietary zinc intake and the occurrence of neural tube defects in California. *Am J Epidemiol* 1999;150:605-16.
- 314.-** Goldenberg RL, Tamura T, Neggers Y, Copper RL, Johnston KE, Dubard MB, Hanth JC. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. *JAMA* 1995;274:463-68.

BIBLIOGRAFÍA

- 315.-** Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experiencia* 1994;50:626-40.
- 316.-** Buamah PK, Russell M, Bates G, Ward AM, Skillen AW. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91: 788-90.
- 317.-** Ghosh A, Fong LY, Wan CW, Lyang ST, Woo JS, Wong V. Zinc deficiency is not a cause for abortion, congenital abnormality and small-for-gestational age infant in Chinese women. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:886-91.
- 318.-** King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1334-43.
- 319.-** Favier AE. The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res.*1992;32:363-82.
- 320.-** Tamura T, Goldenberg R. Zinc nutriture and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1996;16:139-81.
- 321.-** Wellinghausen N. Immunobiology of gestational zinc deficiency. *Br J Nutr* 2001;85:81-6.
- 322.-** Swanson CA, King JC. Zinc and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1987;4:763-71.
- 323.-** Shah D, Sachdev HPS. Zinc deficiency in pregnancy and fetal outcome. *Nutri Rev* 2006;64:15-30.
- 324.-** Bedwal RS, Bahuguma A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experiencia* 1994;50:626-40.
- 325.-** Cengiz B, Soylemez F, Ozturk E, Cadvar AO. Ferum zinc, selenium, copper and lead levels in women with second trimestre induced abortion resulting from neural tube defects: a preliminary study. *Biol Trace Elem Res* 2004;97:225-35.
- 326.-** Jameson S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity and placental ablation. *Ann n Y Acad Sci* 1993;678;178-92.
- 327.-** Soriguer Escofet FC, Olveita Fuster G. Requerimientos nutricionales durante la gestación. En: Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad y Consumo ,ed. Guía para la Prevención de Defectos Congénitos. 1 ed. Subdirección General de Cartera de Servicios y Nuevas Tecnologías: Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones;2006. p.21-29.

- 328.-** Benneth MJ. Abortion. In: Benneth MJ, Edmonds DK, editors. Spontaneous and recurrent abortion. 1 ed. Oxford: Oxford Blackwell Scientific Publications;1987. p. 8-28.
- 329.-** Wood R. Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr* 2000;130:1350-4.
- 330.-** Hitten F. Blood volumen changes in normal pregnancy. *Clin Haematol* 1985;14:601-12.
- 331.-** Kuhnert BR, Kuhnert PM, Debanne S, Williams TG. The relationship between cadmium, zinc and birth weight in pregnant women who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1247-51.
- 332.-** Antonson DL, Vanderhoof JA. Effect of chronic ethanol ingestion on zinc absorption in rat small intestine. *Dig Dis Sci* 1983;28:604-8.
- 333.-** Grishan FK, Patwardhan R, Greene HL. Fetal alcohol syndrome: inhibition of placental zinc transport as a potential mechanism for fetal growth retardation in the rat. *J Lab Clin Med* 1982;100:45-52.
- 334.-** Keen CL, Taubeneck MW, Daston GP, Rogers JM, Gershwin ME. Primary and secondary zinc deficiency as factors underlying abnormal CNS development. *Ann N Y Acad Sci* 1993;678:3-47.
- 335.-** Tamura T, Goldenberg R, Johnston K, DuBard M. Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71:109-13.
- 336.-** Donangelo CM, Zapata CL, Woodhouse LR, Shames DM, Mukherjee R, King JC. Zinc absorption and kinetics during pregnancy and lactation in Brazilian women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:118-24.
- 337.-** Ruiz N, Meertens de R L, Peña E, Sánchez A, Solano L. Comportamiento de los niveles séricos de zinc durante el embarazo. *Arch Latinoam Nutr* 2005;55:235-244.
- 338.-** Zheng J, Mason JB, Rosenberg IH. Measurement of zinc bioavailability from beef and ready-to-eat high-fiber breakfast cereal in humans: applications of a whole-gut lavage technique. *Am J Clin Nutr* 1993;58:902-7.
- 339.-** Harland B, Oberleas D. Phytate in foods. *World Rev Nutr Diet* 1987;52:235-9.
- 340.-** Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A. Adding zinc to prenatal iron and folate supplements improves maternal and neonatal zinc status in Peruvian population. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1257-63.

*BIBLIOGRAFÍA*

- 341.-** Thauvin E, Fusseli M, Arnaud J. Effects of a multivitamin mineral supplement on zinc and copper status during pregnancy. *J Biol Trace Elem Res* 1992;32:405-14.
- 342.-** Jonson PE, Milne DB, Lykken GL. Effects of age and sex on copper absorption, biological half-life and status in humans. *Am J Clin Nutr* 1992;56:917-25.
- 343.-** Terres-Martos C, Navarro-Alarcón M, Martín Lagos F, López-garcía de la Serana H, López-Martínez MC. Determination of copper level in serum of healthy subjects by atomic absorption spectrometry. *Sci Total Environ* 1997;198:97-103.
- 344.-** Keen CL, Clegg MS, Hanna LA, Lanoue L, Rogers JM, Daston GP, Oteiza P Urdu-Adams JY. The plausibility of micronutrient deficiencies being a significant contributing factor to the occurrence of pregnancy complications. *J Nutr* 2003;133:1597-1605.
- 345.-** Ozgunes H, Beksac MS, Duru S, Kayakirilmaz K. Instant effect of induced abortion on serum ceruloplasmin activity, copper and zinc levels. *Arch Gynecol* 1987;240:21-5.
- 346.-** Lankowski MA, Urin-Hare Y, Rucker RB, Rogers JM, Keen CL. Maternal zinc deficiency, but not copper deficiency or diabetes, results in increased embryogenic cell death in the rat: implications for mechanisms underlying abnormal development. *Teratology* 1995;51:85-93.
- 347.-** Keen CL, Hanna LA, Lanoue L, Uriu-Adams JY, Rucker RB, Clegg MS. Developmental consequences of trace mineral deficiencies in rodents: acute and long-term effects (Review). *J Nutr*. 2003;133:1477-80.
- 348.-** Wasowicz W, Wolkamin P, Bednarski J, Gromadzinska J, Sklodowska M, Grzybowska K. Plasma trace element (Se, Zn, Cu) concentration in maternal and umbilical cord blood in Poland. Relation with birth weight gestational age, and parity. *Biol Trace Element Res* 1993;38:205-15.
- 349.-** Hambidge KM, Krebs JF, Jacobs MA, Favier A, Guyette L Ikle Dn. Zinc nutritional status during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1983;37:429-42.
- 350.-** Veena R, Narang AP, Banday AW, Bhan UK. Copper and zinc levels in maternal and fetal cord blood. *Int J Obstet* 1991;35:47-49.
- 351.-** Casanova Bellido M, Moreno Vázquez AM, Freís Mas B, Casanova Roman M, Rico de Cos S, Tapia Barros JM. Copper in the neonatal period. Maternal-fetal relations. *An Esp Pediatr* 1996;44:145-8.

- 352.-** Martín-Lagos F, Navarro Alarcón M, Terrés-Martos C, López-García de la Serrana H, Pérez-Valero V, López-Martínez MC. Zinc and copper concentrations in serum from Spanish women during pregnancy. *Biological Trace Element Research* 1998;61-70.
- 353.-** King J. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1218-25.
- 354.-** Swanson C, King J. Zinc and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1215-28.
- 355.-** Solomons N, Ruz M. Nuevos hallazgos e interacciones entre micronutrientes: interacción zinc-hierro. *Arch Latinoam Nutr* 1995;45:133-5.
- 356.-** Simmer K, James C, Thompson R. Are iron-folate supplements harmful?. *Am J Clin Nutr* 1987;45:122-5.
- 357.-** King JC. Assessment of zinc status. *J Nutr.* 1990;120:1474-9.
- 358.-** Wolffe SA, Gibson RS, Gadowsszky SL, O'Connor DL. Zinc status of a group of pregnant adolescents at 36 weeks gestation living in Southern Notario. *J Am Coll Nutr* 1994;13:154-64.
- 359.-** Graham. TW, Thurmond MC, Gershwin ME, Picanso JP, Garvey JS, Keen CL. Serum zinc and copper concentrations in relation to spontaneous abortion in cows: implications for human fetal loss. *J Reprod Fertil* 1994;102:253-62.
- 360.-** Clark DA, Coulam CB, Daya S, Chaouat G. Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Hum Reprod Upd* 2001;7:501-11.
- 361.-** Lee C, Slade P. Miscarriage as a traumatic event: a review of the literature and new implications for intervention. *Journal of Psychosomatic Research* 1996;40:235-44.
- 362.-** Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willet WC, Selhub J, Xu X. preconception folate and vitamin B(6) status and clinical spontaneous abortion in Chinese women. *Obstet Gynecol* 2002;100:107-13.
- 363.-** Olsen J, rachootin P, Schiodt AV, Damsbo N. Tobacco use, alcohol consumption and infertility. *Int J Epidemiol* 1983;12:179-84.
- 364.-** Mc Aleer MF, Tuan RS. Cytotoxicant-induced trophoblast dysfunction and abnormal pregnancy outcomes: role of zinc and metallothionein. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004;72:361-70.

BIBLIOGRAFÍA

- 365.-** Turnlund JR. Copper. In: Shils ME, Olson JA, Shike, editors. Modern nutrition in health and disease. 1 ed. Philadelphia: Williams & Wilkins;1995. p .131-41.
- 366.-** King JC, Keen L. Zinc. En Shils ME, Olson JA, Shike, editors. Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Williams & Wilkins;1994. p.214-30.
- 367.-** Thauvin E, Fusseli M, Arnaud J. Effects of a multivitamin mineral supplement on zinc and copper status during pregnancy. *J Biol Trace Elem Res* 1992;32:405-14.
- 368.-** Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:323-8.
- 369.-** Bournaud C, Orgiazzi J. antithyroid agents and embryopathies. *Ann Endocrinol* 2003;64:366-9.
- 370.-** White GH. Recent advances in routine thyroid function testing. *CRC-Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1987; 24:315-62.
- 371.-** Wenzel KW. Pharmacological interference with in Vitro tests of thyroid function. *Metabolism* 1981;30:717-32.
- 372.-** Santiago P, Rojo-Martínez G, García-Fuentes E, Sánchez C, Garriga MJ, Soriguer F. Prevalencia de bocio endémico en la provincia de Jaén. *Endocrinol Nutr* 2003;50:38.
- 373.-** Mantel AG, Shepard TH. Morphological analysis of spontaneous abortions. In: Benneth MJ, Edmonds DK, editors. Spontaneous and recurrent abortion. 1 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications;1987.p.8-28.
- 374.-** Cuckle HS. Primary prevention of Down's syndrome. *Int J Med Sci* 2005; 2:93-99.
- 375.-** Kuliev A, Verlinsky Y. Place of preimplantation diagnosis in genetic practice. *Am J Med Genet A* 2005; 134:105-10.
- 376.-** Einarson TR, Koren G, Mattice D, Schechter-Tsafiriri O. Maternal spermicide use and adverse reproductive outcome: a meta-analysis, *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:655-60.
- 377.-** Gharib H, Tuttle RM, Bassin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Endocr Pract* 2004;10:497-501.
- 378.-** American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. Number 37,

August 2002 (replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid Disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:387-396.

**379.-** Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchinson S et al. Detectin of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding?. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:203-7.

**380.-** Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ et al. Endocrine disorders. In: Williams Obstetrics. 21 edition. New York : McGraw-Hill; 2001.1047-51.

**381.-** Soriguer Escofet FC, Olveita Fuster G. Requerimientos nutricionales durante la gestación. En: Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad y Consumo ed. Guía para la Prevención de Defectos Congénitos. 1 ed. Subdirección General de Cartera de Servicios y Nuevas Tecnologías: Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones;2006. p .1-9.

**382.-** Hitten F. Blood volumen changes in normal pregnancy. *Clin Haematol* 1985;14:601-12.

**383.-** Kuhnert BR, Kuhnert PM, Debanne S, Williams TG. The relationship between cadmium, zinc and birth weight in pregnanat women who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1247-51.

**384.-** Antonson DL, Vanderhoof JA. Effect of chronic etanol ingestión on zinc absorption in rat small intestine. *Dig Dis Sci* 1983;28:604-8.

**385.-** Grishan FK, Patwardhan R, Greene HL. Fetal alcohol síndrome: inhibition of placental zinc transport as a potencial mechanism for fetal growth retardation in the rat. *J Lab Clin Med* 1982;100:45-52.

***ANEXOS***

**HOJA INFORMATIVA-DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO**

Estimada paciente:

En los últimos años la tasa de abortos espontáneos en Jaén se ha venido incrementando progresivamente. Por este motivo se ha planteado la necesidad de realizar un análisis de la población de embarazadas de la provincia, con el fin de tratar de determinar si existen ciertas características que pudieran justificar esta tendencia.

El estudio para el cual solicitamos su participación ha sido autorizado por el Comité de Ética en Investigación del Complejo Hospitalario de Jaén y consiste en la evaluación de diversas variables asociadas o posiblemente asociadas a la presentación de aborto. Estos parámetros son determinados a través de tres elementos: una ecografía convencional, la realización de una analítica sanguínea y la cumplimentación de un cuestionario por parte de uno de los investigadores, quien le realizará diversas preguntas relacionadas con su historia médica, embarazo y hábitos. Todos estos elementos permitirán revisar ciertos aspectos en posible relación con el pronóstico de su embarazo.

En relación a la analítica referida, le será cursada en el mismo hospital si Vd está ingresada. En caso de no ser así, se le proporcionará una petición de análisis que Vd. se realizará cuando le sea indicado, prestando cuidado a que deberá ser realizada en ayunas (desde al menos 6 horas antes a la extracción). Este análisis es independiente de las determinaciones que se realizan en el control habitual del embarazo, el cual no se verá en absoluto modificado.

Si en su analítica se encontrara alguna alteración, ésta le sería inmediatamente comunicada mediante el número de teléfono que Vd. Nos proporciona.

Su participación es completamente voluntaria y en ningún caso sus datos personales serán revelados, siendo garantizada la confidencialidad de los mismos, según establece la Ley de Protección del Secreto Estadístico. Si Vd. no desea participar no existirá constancia de tal circunstancia en ningún documento del hospital ni tampoco se modificará la actitud médica a seguir en su caso, siendo su participación sustituida por la de otra paciente. No obstante, si decidiera colaborar le solicitamos que responda a las cuestiones planteadas con la mayor sinceridad posible y que declare su identidad, con el fin de que los investigadores puedan revisar ciertos elementos de su analítica o historia clínica que pudieran tener interés no sólo para la investigación sino para su propia salud y el futuro de su actual o próximos embarazos.

Si después de leer esta nota tuviera alguna duda, consulte a la persona que se la proporcionó.

Agradecemos muy sinceramente su colaboración.

Mediante la firma del presente consentimiento, la paciente con número de identificación abajo indicado manifiesta:

- 1.- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- 2.- He podido hacer cuantas preguntas he creído convenientes sobre el estudio, recibiendo suficiente información del mismo.

Por todo lo cual, voluntaria y libremente doy mi conformidad para participar en el estudio propuesto, en Jaén a ..... de ..... de .....

Firma de la paciente

**ESPACIO PARA ETIQUETA IDENTIFICATIVA**

## **HOJA CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS**

**0.- Número de observación:**

**1.- Edad de la pareja:**  años. Señalar el intervalo de edad a que pertenece:

- 1  12-19 años
- 2  20-24 años
- 3  25-29 años
- 4  30-34 años
- 5  35-39 años
- 6  40-44 años
- 7  45 o más años

**2.- Edad de la paciente:**  años. Señalar el intervalo de edad a que pertenece:

- 1  12-19 años
- 2  20-24 años
- 3  25-29 años
- 4  30-34 años
- 5  35-39 años
- 6  40-44 años
- 7  45 o más años

**3.- Estado civil:**

- 1  Soltera con pareja estable.
- 2  Soltera sin pareja estable.
- 3  Casada.
- 4  Viuda con pareja estable.
- 5  Viuda sin pareja estable.

**4.- Municipio:**

- 1  Jaén capital

Resto de la provincia (indicar municipio).....

**5.- Nivel cultural:**

- Estudios básicos
- Estudios medios
- Estudios superiores

**6.- Profesión:**.....

**7.- Exposición (de cualquier intensidad) a tóxicos en el medio de trabajo:**

- Disolventes orgánicos.
- Radiaciones ionizantes.
- Ambos
- Otros tóxicos.
- Ninguno.

Si la respuesta es sí, calcular el grado de exposición en rads / horas de exposición y tipo de sustancia y exposición.....

**8.- Talla en centímetros:**

**9.- Peso en kilogramos:** ,

**10.- Señalar de entre las siguientes las enfermedades padecidas a lo largo de la vida:**

- Ninguna.
- Hipertiroidismo.
- Hipotiroidismo.
- Diabetes.
- Insuficiencia del cuerpo lúteo.
- Hiperhomocisteinemia.
- Enfermedades autoinmunes.

**11.- Intervención quirúrgica durante la actual gestación:**

- No.
- Sí. Indicar motivo.....

**12.- Cirugía uterina previa:**

- 0 No.
- 1 Conización.
- 2 Extirpación de tabique uterino.
- 3 Extirpación de septo uterino.
- 4 Extirpación de pólipo endometrial.
- 5 Extirpación de pólipo endocervical.
- 6 Extirpación de mioma.
- 7 Resección endometrial.
- 8 Extirpación de adherencias intrauterinas (incluído Síndrome de Asherman).

**13.- Fórmula menstrual:**

- 0 Normal.
- 1 Anormal. Indicar tipo.....

**14.- Número de embarazos anteriores:**

- 0.
- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6 ó más.

**15.- Número de partos:**

- 0.
- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6 o más.

**16.- Número de partos prematuros:**

- 0.
- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

5 o más.

**17.-** Antecedentes de embarazo ectópico o molar:

No.

Sí. Indicar número y tipo.....

**18.-** Antecedentes de aborto:

No.

Sí.

**19.-** Número de abortos previos:

0.

1.

2.

3.

4.

5 o más.

**20.-** Número de abortos que fueron IVE (interrupción voluntaria):

0.

1.

2.

3.

4.

5 o más.

**21.-** Edad gestacional a la que se produjo su 1<sup>er</sup> aborto espontáneo (en semanas):

**22.-** Edad gestacional a la que se produjo su 2<sup>o</sup> aborto espontáneo (en semanas):

**23.-** Edad gestacional a la que se produjo su 3<sup>er</sup> aborto espontáneo (en semanas):

**24.-** Edad gestacional a la que se produjo su 4<sup>o</sup> aborto espontáneo (en semanas):

**25.-** Edad gestacional a la que se produjo su 5º aborto espontáneo (en semanas):

**26.-** En caso de haberse sometido a una interrupción voluntaria de embarazo, ¿estuvo motivada por alguna anomalía fetal?:

0  No.

1  Sí. Indicar el número de IVEs motivadas por tal circunstancia

**27.-** Indicar el tipo de anomalía (para respuesta afirmativa en apartado 26)  
.....

**28.-** Consanguinidad entre los miembros de la pareja:

0  No.

1  Sí.

**29.-** Modo por el que se consiguió el embarazo:

1  Espontáneamente.

2  Por técnicas de reproducción asistida.

**30.-** Si el embarazo fue conseguido por técnicas de reproducción asistida, indicar el tipo:

1  Inducción de ovulación con pastillas de clomifeno.

2  Inducción de ovulación con inyectables de gonadotropinas y HCG.

3  Inseminación artificial.

4  Fecundación in Vitro.

5  ICSI.

**31.-** Planificación del embarazo actual:

0  No.

1  Sí.

**32.-** Uso de suplementos de yodo pregestacionales:

0  No.

1  Sí.

**33.-** Uso de suplementos de ácido fólico pregestacionales:

0  No.

1  Sí.

**34.-** Uso de métodos anticonceptivos de cualquier tipo a lo largo de la vida:

- No.
- Sí.

**35.-** En caso de haber usado alguno, indicar el tipo y número de meses que lo utilizó:

- 1 DIU     meses.
- 2 Anillo vaginal     meses.
- 3 Parche anticonceptivo     meses.
- 4 Píldoras anticonceptivas     meses.
- 5 Implantes anticonceptivos     meses.
- 6 Preservativo masculino     meses.
- 7 Preservativo femenino     meses.
- 8 Esponjas vaginales     meses.
- 9 Capuchón cervical     meses.
- 10 Espermicidas     meses.
- 11 “Marcha atrás”     meses.
- 12 Métodos naturales (Ogino-sintotérmico)     meses.

**36.-** Utilización de método anticonceptivo en el momento de quedar embarazada:

- No.
- Sí.

**37.-** En caso de haber quedado embarazada por fallo de algún método anticonceptivo, indicar cuál fue:

- 1 DIU.
- 2 Anillo vaginal.
- 3 Parche anticonceptivo.
- 4 Píldoras anticonceptivas.
- 5 Implantes anticonceptivos.
- 6 Preservativo masculino.
- 7 Preservativo femenino.

- 8  Esponjas vaginales.
- 9  Capuchón cervical.
- 10  Espermicidas.
- 11  "Marcha atrás".
- 12  Métodos naturales (Ogino-sintotérmico).

**38.-** Fecha de última regla (día-mes-año):         

**39.-** Necesidad de atención médica durante el actual embarazo, exceptuando la misma atención que condujo al diagnóstico y tratamiento del aborto:

- 0  No.
- 1  Sí.

**40.-** En caso de haber recibido asistencia médica durante el actual embarazo, indicar los motivos por los cuales la precisó (señalar varios si es preciso):

- 1  Sangrado vaginal.
  - 2  Dolor abdominal.
  - 3  Infecciones (a cualquier nivel).
  - 4  Trastornos digestivos.
  - 5  Trastornos respiratorios.
  - 6  Trastornos cardiocirculatorios.
  - 7  Trastornos músculo-articulares.
  - 8  Trastornos urinarios.
  - 9  Trastornos neurológicos.
  - 10  Otros.
- Indicar.....

**41.-** Ingreso hospitalario durante el actual embarazo (exceptuando el ingreso debido al diagnóstico de aborto):

- 0  No.
- 1  Sí.

**42.-** En caso de haber requerido ingreso por un motivo distinto al diagnóstico de aborto, indicar los motivos (señalar varios si es preciso):

- 1  Sangrado vaginal.
- 2  Dolor abdominal.
- 3  Infecciones (a cualquier nivel).

- 4  Trastornos digestivos.
  - 5  Trastornos respiratorios.
  - 6  Trastornos cardiocirculatorios.
  - 7  Trastornos músculo-articulares.
  - 8  Trastornos urinarios.
  - 9  Trastornos neurológicos.
  - 10  Otros.
- Indicar.....

**43.-** Existencia de amenaza de aborto en la actual gestación:

- 0  No.
- 1  Sí.

**44.-** En caso de haber sufrido amenaza de aborto, ¿fue tratada con fármacos?:

- 0  No.
- 1  Sí.

**45.-** Si la amenaza de aborto fue tratada con fármacos, ¿cuáles se emplearon?:

- 1  Progesterona.
- 2  Benzodiacepinas.
- 3  No recuerda.
- 4  Otros.....

**46.-** Presencia de dolor cuando fue diagnosticado el aborto:

- 0  No.
- 1  Sí.

**47.-** Presencia de sangrado cuando fue diagnosticado el aborto:

- 0  No.
- 1  Sí.

**48.-** Meses que han transcurrido entre la actual gestación y la anterior:

**49.-** Sometimiento a técnicas invasivas de diagnóstico prenatal:

0  No.

1  Sí. La fecha se consultará en historia clínica

**50.-** Señalar, de entre las siguientes, las enfermedades padecidas durante la actual gestación (señalar varias si es preciso):

0  Ninguna.

1  Hipertiroidismo.

2  Hipotiroidismo.

3  Diabetes.

4  Insuficiencia del cuerpo lúteo.

5  Hiperhomocisteinemia.

6  Enfermedades autoinmunes. Indicar cuál.....

7  Infecciones (a cualquier nivel).

8  Hipertensión arterial.

9  Otras. Indicar.....

**51.-** Existencia de fiebre termometrada durante la actual gestación:

0  No.

1  Sí.

**52.-** Señalar de entre las siguientes las enfermedades que padezca (señalar varias si es preciso):

0  Ninguna.

1  Hipertiroidismo.

2  Hipotiroidismo.

3  Diabetes.

4  Insuficiencia del cuerpo lúteo.

5  Hiperhomocisteinemia.

6  Enfermedades autoinmunes. Indicar cuál.....

7  Infecciones (a cualquier nivel).

8  Hipertensión arterial.

9  Otras. Indicar.....

**53.-** Consumo habitual de medicamentos, incluidos laxantes, adelgazantes, anticonceptivos y suplementos alimenticios:

0  No.

1  Sí.

**54.-** Indicar qué tipo de fármaco consume habitualmente (al menos una dosis por semana):

- 1  Paracetamol.
- 2  Diprotona magnésica.
- 3  Ibuprofeno.
- 4  Naproxeno.
- 5  Lactulosa.
- 6  Vitamina C.
- 7  Diazepam.
- 8  Tetrazepam.
- 9  Otro/s:  
.....

**55.-** Indicar todos los medicamentos que haya utilizado desde la penúltima regla:

- 1  Paracetamol.
- 2  Diprotona magnésica.
- 3  Ibuprofeno.
- 4  Naproxeno.
- 5  Lactulosa.
- 6  Vitamina C.
- 7  Diazepam.
- 8  Tetrazepam.
- 9  Otro/s:  
.....

**56.-** Indicar qué medicamentos ha utilizado durante el embarazo:

- 1  Paracetamol. Con dosis total administrada de  mg.
- 2  Diprotona magnésica. Con dosis total administrada de  mg.
- 3  Ibuprofeno. Con dosis total administrada de  mg.
- 4  Naproxeno. Con dosis total administrada de  mg.
- 5  Lactulosa. Con dosis total administrada de  mg.
- 6  Vitamina C. Con dosis total administrada de  mg.

- 7  Diazepam. Con dosis total administrada de  mg.
- 8  Tetrazepam. Con dosis total administrada de  mg.
- 9  Ácido fólico. Con dosis total administrada de  mg.
- 10  Yoduro potásico. Con dosis total administrada de  mg.
- 9  Otro/s:  
.....

**57.-** Para los fármacos del capítulo anterior el motivo de la prescripción fue:

- 1  Hipertiroidismo.
- 2  Hipotiroidismo.
- 3  Diabetes.
- 4  Insuficiencia del cuerpo lúteo.
- 5  Hiperhomocisteinemia.
- 6  Enfermedades autoinmunes. Indicar cuál.....
- 7  Infecciones (a cualquier nivel).
- 8  Hipertensión arterial.
- 9  Ansiedad.
- 10  Depresión.
- 11  Profilaxis durante el embarazo.
- 12  Otras. Indicar.....

**58.-** Para los fármacos del capítulo 56 el prescriptor fue:

- 1  Médico de cabecera.
- 2  Matrón.
- 3  Ginecólogo-obstetra.
- 4  Farmacéutico.
- 5  Automedicación.

**59.-** Consumo habitual de tabaco:

- 1  No.
- 2  Sí. Señalar la cantidad de cigarrillos/día .

**60.-** Consumo habitual de café:

- 1  No.

Sí. Señalar la cantidad en mililitros/día .

**61.- Consumo habitual de té:**

No.

Sí. Señalar la cantidad en mililitros/día .

**62.- Consumo habitual de bebidas con cola:**

No.

Sí. Señalar la cantidad en mililitros/día .

**63.- Consumo de alcohol:**

No.

Sí, ocasionalmente.

Sí, habitualmente.

**64.- En caso de haber consumido alcohol durante el embarazo, indicar qué tipo de bebida y la cantidad media que ha ingerida diariamente:**

Cerveza. Cantidad estimada de  mililitros/día.

Vino. Cantidad estimada de  mililitros/día.

Champán. Cantidad estimada de  mililitros/día.

Vermouth. Cantidad estimada de  mililitros/día.

Anises y destilados. Cantidad estimada de  mililitros/día.

**65.- Consumo de drogas durante el embarazo:**

No.

Sí. Indique cuáles y qué cantidad media al día:

Cocaína. Cantidad estimada  gramos/día.

Heroína. Cantidad estimada  gramos/día.

Hachis. Cantidad estimada  gramos/día.

Marihuana. Cantidad estimada  gramos/día.

Anfetaminas. Cantidad estimada  gramos/día.

LSD. Cantidad estimada  gramos/día.

Otras. Indicar tipo y cantidad.....

66.- Nivel de glucemia:  mg/dL.

67.- Nivel de TSH: ,  $\mu$ U/mL.

68.- Nivel de T<sub>3</sub>: , pg/mL.

69.- Nivel de T<sub>4</sub>: , ng/dL.

70.- Nivel de homocisteína: ,  $\mu$ mol/L.

71.- Nivel de anticardiolipina IgM: , U/ml.

72.- Nivel de anticardiolipina IgG: , U/ml.

73.- Anticoagulante lúpico:

Negativo.

Positivo. Indicar: débil            moderado            intenso.

74.- Nivel de antitiroglobulina: , UI/ml.

75.- Nivel de anti-TPO/microsomales: , UI/ml.

76.- Serología LUES:

Negativa.

Positiva.

77.- Nivel de cobre: ,  $\mu$ g/dL.

78.- Nivel de zinc: ,  $\mu$ g/dL.

OBSERVACIONES.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Incluidos		Excluidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Nivel de glucemia (mg/dl) * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%
Nivel de TSH (microU/ml) * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%
Nivel de T3 (pg/ml) * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%
Nivel de T4 (ng/dl) * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%
Nivel de homocisteína (micromol/l) * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml) * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml) * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%
Nivel de antitiroglobulina (U/ml) * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%
Nivel de anti-TPO/microsomales (U/ml) * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%
Nivel de cobre (microgramos/dl) * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%
Nivel de zinc (microgramos/dl) * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%

Cubos OLAP

Grupo de estudio	N	Media	Desv. tip.	% del total de N	Mediana	Mediana agrupada	Mínimo	Máximo	Curtosis	Error tip. de la curtosis	Asimetría	Error tip. de la asimetría
Nivel de glucemia (mg/dl)	132	90,6212	18,50336	49,8%	88,0000	88,1111	61,00	216,00	16,475	,419	2,993	,211
Abortadoras	133	88,0000	16,20092	50,2%	85,0000	84,6923	46,00	171,00	9,585	,417	2,522	,210
Controles	265	89,3057	17,40257	100,0%	86,0000	85,8571	46,00	216,00	13,995	,298	2,811	,150
Nivel de TSH (microU/ml)	132	2,0064	1,73296	49,8%	1,6000	1,6000	,04	11,46	12,634	,419	3,099	,211
Abortadoras	133	3,4290	9,72446	50,2%	1,6800	1,6800	,04	80,00	57,917	,417	7,529	,210
Controles	265	2,7204	7,02002	100,0%	1,6500	1,6500	,04	80,00	110,878	,298	10,238	,150
Nivel de T3 (pg/ml)	132	2,8195	,37456	49,8%	2,8000	2,7992	1,90	3,80	-,039	,419	,081	,211
Abortadoras	133	2,9540	,36130	50,2%	3,0000	2,9583	2,30	4,00	-,419	,417	,181	,210
Controles	265	2,8870	,37339	100,0%	2,8900	2,8910	1,90	4,00	-,187	,298	,103	,150
Nivel de T4 (ng/dl)	132	,8261	,18180	49,8%	,8000	,8041	,00	1,90	11,294	,419	1,043	,211
Abortadoras	133	,7697	,37674	50,2%	,7000	,7315	,40	4,17	59,324	,417	7,212	,210
Controles	265	,7978	,29692	100,0%	,8000	,7935	,00	4,17	74,274	,298	7,251	,150
Nivel de homocisteína (micromol/l)	132	7,0992	2,44086	49,8%	6,5200	6,5320	2,81	20,00	6,156	,419	1,924	,211
Abortadoras	133	6,4850	1,66723	50,2%	6,4000	6,3857	,70	10,40	1,108	,417	-,065	,210
Controles	265	6,7909	2,10733	100,0%	6,5000	6,4829	,70	20,00	6,829	,298	1,613	,150
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	132	3,1818	2,12484	49,8%	2,5000	2,5025	,00	13,00	4,449	,419	1,853	,211
Abortadoras	133	3,0166	2,08052	50,2%	2,4500	2,4500	,50	13,68	5,406	,417	1,889	,210
Controles	265	3,0989	2,10036	100,0%	2,5000	2,4880	,00	13,68	4,788	,298	1,858	,150
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	132	4,0036	4,15423	49,8%	2,7000	2,6857	,62	27,00	9,656	,419	2,856	,211
Abortadoras	133	4,3985	4,98966	50,2%	2,5000	2,4950	,52	32,10	13,294	,417	3,181	,210
Controles	265	4,2018	4,58813	100,0%	2,6000	2,5850	,52	32,10	12,482	,298	3,098	,150
Nivel de antitiroglobulina (U/ml)	132	31,9756	84,74832	49,8%	13,0000	13,2514	,00	893,00	82,578	,419	8,376	,211
Abortadoras	133	34,8920	79,23895	50,2%	15,0500	15,0500	,00	480,00	22,724	,417	4,721	,210
Controles	265	33,4393	81,88695	100,0%	13,8100	13,8100	,00	893,00	55,488	,298	6,691	,150
Nivel de anti-TPO/microsomales (U/ml)	132	26,8497	89,09691	49,8%	5,6000	5,5900	,10	648,60	26,881	,419	5,044	,211
Abortadoras	133	23,6475	69,37618	50,2%	7,1300	7,1300	,00	496,10	32,591	,417	5,448	,210
Controles	265	25,2425	79,67535	100,0%	6,3000	6,3000	,00	648,60	29,836	,298	5,273	,150
Nivel de cobre (microgramos/dl)	132	134,1061	33,68560	49,8%	128,0000	128,0000	13,00	241,00	2,350	,419	,786	,211
Abortadoras	133	174,9895	44,76651	50,2%	168,0000	168,0000	85,00	281,00	-,239	,417	,446	,210
Controles	265	154,6249	44,55172	100,0%	147,0000	147,0000	13,00	281,00	,402	,298	,694	,150
Nivel de zinc (microgramos/dl)	132	76,8485	20,48514	49,8%	78,0000	78,0000	11,00	147,00	1,407	,419	-,392	,211
Abortadoras	133	69,3759	21,66711	50,2%	71,0000	71,0000	14,00	150,00	1,858	,417	,407	,210
Controles	265	73,0981	21,37698	100,0%	74,0000	74,1250	11,00	150,00	1,251	,298	,012	,150

# Prueba T

Estadísticos de grupo

	Grupo de estudio	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Nivel de glucemia (mg/dl)	Abortadoras	132	90,6212	18,50336	1,61051
	Controles	133	88,0000	16,20092	1,40480
Nivel de TSH (microU/ml)	Abortadoras	132	2,0064	1,73296	,15084
	Controles	133	3,4290	9,72446	,84322
Nivel de T3 (pg/ml)	Abortadoras	132	2,8195	,37456	,03260
	Controles	133	2,9540	,36130	,03133
Nivel de T4 (ng/dl)	Abortadoras	132	,8261	,18180	,01582
	Controles	133	,7697	,37674	,03267
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Abortadoras	132	7,0992	2,44086	,21245
	Controles	133	6,4850	1,66723	,14457
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	Abortadoras	132	3,1818	2,12484	,18494
	Controles	133	3,0166	2,08052	,18040
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	Abortadoras	132	4,0036	4,15423	,36158
	Controles	133	4,3985	4,98966	,43266
Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	Abortadoras	132	31,9756	84,74832	7,37639
	Controles	133	34,8920	79,23895	6,87089
Nivel de anti-TPO/microsomales	Abortadoras	132	26,8497	89,09691	7,75489
	Controles	133	23,6475	69,37618	6,01568
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Abortadoras	132	134,1061	33,69560	2,93283
	Controles	133	174,9895	44,76651	3,88175
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Abortadoras	132	76,8485	20,48514	1,78300
	Controles	133	69,3759	21,66711	1,87878

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Nivel de glucemia (mg/dl)	Se han asumido varianzas iguales	1,561	,213	1,227	263	,221	2,62121	2,13603	-1,58469	6,82711
	No se han asumido varianzas iguales			1,227	257,971	,221	2,62121	2,13710	-1,58717	6,82960
Nivel de TSH (microU/ml)	Se han asumido varianzas iguales	5,865	,016	-1,655	263	,099	-1,42266	,85965	-3,11534	,27002
	No se han asumido varianzas iguales			-1,661	140,438	,099	-1,42266	,85660	-3,11616	,27084
Nivel de T3 (pg/ml)	Se han asumido varianzas iguales	,079	,779	-2,974	263	,003	-,13444	,04521	-,22346	-,04542
	No se han asumido varianzas iguales			-2,973	262,501	,003	-,13444	,04521	-,22347	-,04541
Nivel de T4 (ng/dl)	Se han asumido varianzas iguales	,514	,474	1,549	263	,123	,05636	,03638	-,01528	,12800
	No se han asumido varianzas iguales			1,553	190,633	,122	,05636	,03630	-,01524	,12796
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Se han asumido varianzas iguales	7,297	,007	2,394	263	,017	,61428	,25662	-,10899	1,11957
	No se han asumido varianzas iguales			2,390	231,208	,018	,61428	,25697	-,10797	1,12059
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	Se han asumido varianzas iguales	,000	,989	,639	263	,523	-,16520	,25834	-,34347	,67388
	No se han asumido varianzas iguales			,639	262,784	,523	-,16520	,25836	-,34352	,67392
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	Se han asumido varianzas iguales	1,670	,197	-,700	263	,485	-,39492	,56424	-1,50593	,71609
	No se han asumido varianzas iguales			-,700	255,292	,484	-,39492	,56386	-1,50532	,71548
Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	Se han asumido varianzas iguales	,134	,715	-,289	263	,773	-2,91642	10,07813	-22,76051	16,92766
	No se han asumido varianzas iguales			-,289	261,542	,773	-2,91642	10,08069	-22,76606	16,93322
Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)	Se han asumido varianzas iguales	,791	,375	,327	263	,744	3,20222	9,80551	-16,10508	22,50951
	No se han asumido varianzas iguales			,326	247,245	,744	3,20222	9,81462	-16,12870	22,53314
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Se han asumido varianzas iguales	14,672	,000	-8,395	263	,000	-40,88341	4,87023	-50,47301	-31,29382
	No se han asumido varianzas iguales			-8,403	245,204	,000	-40,88341	4,86512	-50,46618	-31,30065
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Se han asumido varianzas iguales	,728	,394	2,884	263	,004	7,47254	2,59070	2,37138	12,57371
	No se han asumido varianzas iguales			2,885	262,384	,004	7,47254	2,59015	2,37241	12,57268

## Tablas de contingencia

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Anticoagulante lúpico * Grupo de estudio	265	100,0%	0	,0%	265	100,0%

Tabla de contingencia Anticoagulante lúpico \* Grupo de estudio

			Grupo de estudio		Total
			Abortadoras	Controles	
Anticoagulante lúpico	Negativo	Recuento	129	133	262
		Frecuencia esperada	130,5	131,5	262,0
		% de Anticoagulante lúpico	49,2%	50,8%	100,0%
		% de Grupo de estudio	97,7%	100,0%	98,9%
		% del total	48,7%	50,2%	98,9%
	Positivo	Recuento	3	0	3
		Frecuencia esperada	1,5	1,5	3,0
		% de Anticoagulante lúpico	100,0%	,0%	100,0%
		% de Grupo de estudio	2,3%	,0%	1,1%
		% del total	1,1%	,0%	1,1%
Total	Recuento	132	133	265	
	Frecuencia esperada	132,0	133,0	265,0	
	% de Anticoagulante lúpico	49,8%	50,2%	100,0%	
	% de Grupo de estudio	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	49,8%	50,2%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,057 <sup>b</sup>	1	,080		
Corrección por continuidad	1,364	1	,243		
Razón de verosimilitudes	4,216	1	,040		
Estadístico exacto de Fisher				,122	,122
Asociación lineal por lineal	3,046	1	,081		
N de casos válidos	265				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,49.

## Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada
Nominal por nominal	Coficiente de contingencia	,107	,080
N de casos válidos		265	

- a. Asumiendo la hipótesis alternativa.  
b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

## ANOVA de un factor

ANOVA<sup>a</sup>

Nivel de zinc (microgramos/dl)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	235,069	2	117,534	,277	,759
Intra-grupos	54737,901	129	424,325		
Total	54972,970	131			

- a. Grupo de estudio = Abortadoras

## Pruebas post hoc

Comparaciones múltiples<sup>a</sup>

Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

	(I) Grupo, según IMC	(J) Grupo, según IMC	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
HSD de Tukey	Normal	Sobrepeso	2,78755	3,94247	,760	-6,5603	12,1354
		Obesa	-,47436	6,38752	,997	-15,6196	14,6709
	Sobrepeso	Normal	-2,78755	3,94247	,760	-12,1354	6,5603
		Obesa	-3,26190	6,74265	,879	-19,2492	12,7254
	Obesa	Normal	,47436	6,38752	,997	-14,6709	15,6196
		Sobrepeso	3,26190	6,74265	,879	-12,7254	19,2492
Bonferroni	Normal	Sobrepeso	2,78755	3,94247	1,000	-6,7753	12,3504
		Obesa	-,47436	6,38752	1,000	-15,9679	15,0192
	Sobrepeso	Normal	-2,78755	3,94247	1,000	-12,3504	6,7753
		Obesa	-3,26190	6,74265	1,000	-19,6169	13,0931
	Obesa	Normal	,47436	6,38752	1,000	-15,0192	15,9679
		Sobrepeso	3,26190	6,74265	1,000	-13,0931	19,6169
Tamhane	Normal	Sobrepeso	2,78755	4,10005	,874	-7,2181	12,7932
		Obesa	-,47436	5,65770	1,000	-15,5961	14,6474
	Sobrepeso	Normal	-2,78755	4,10005	,874	-12,7932	7,2181
		Obesa	-3,26190	6,19937	,938	-19,3078	12,7840
	Obesa	Normal	,47436	5,65770	1,000	-14,6474	15,5961
		Sobrepeso	3,26190	6,19937	,938	-12,7840	19,3078

- a. Grupo de estudio = Abortadoras

## Subconjuntos homogéneos

Nivel de zinc (microgramos/df)

Grupo, según IMC	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	
HSD de Tukey <sup>a,b</sup> Sobrepeso	42	74,9048	
Normal	78	77,6923	
Obesa	12	78,1667	
Sig.		,842	

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- Grupo de estudio = Abortadoras

## ANOVA<sup>a</sup>

Nivel de zinc (microgramos/dl)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	404,025	3	134,675	,282	,838
Intra-grupos	61565,178	129	477,249		
Total	61969,203	132			

- Grupo de estudio = Controles

## ANOVA de un factor

ANOVA<sup>a</sup>

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Nivel de glucemia (mg/dl)	Inter-grupos	859,160	2	429,580	1,260	,287
	Intra-grupos	43991,901	129	341,022		
	Total	44851,061	131			
Nivel de TSH (microU/ml)	Inter-grupos	4,351	2	2,176	,721	,488
	Intra-grupos	389,064	129	3,016		
	Total	393,415	131			
Nivel de T3 (pg/ml)	Inter-grupos	,696	2	,348	2,539	,083
	Intra-grupos	17,683	129	,137		
	Total	18,379	131			
Nivel de T4 (ng/dl)	Inter-grupos	,261	2	,130	4,132	,018
	Intra-grupos	4,069	129	,032		
	Total	4,330	131			
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Inter-grupos	16,591	2	8,296	1,401	,250
	Intra-grupos	763,880	129	5,922		
	Total	780,472	131			
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	Inter-grupos	9,499	2	4,750	1,053	,352
	Intra-grupos	581,956	129	4,511		
	Total	591,455	131			
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	Inter-grupos	23,593	2	11,797	,680	,508
	Intra-grupos	2237,161	129	17,342		
	Total	2260,754	131			
Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	Inter-grupos	5766,963	2	2883,482	,398	,673
	Intra-grupos	935111,382	129	7248,925		
	Total	940878,345	131			
Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)	Inter-grupos	5269,559	2	2634,779	,329	,721
	Intra-grupos	1034642,3	129	8020,483		
	Total	1039911,9	131			
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Inter-grupos	11180,149	2	5590,074	5,242	,006
	Intra-grupos	137556,366	129	1066,328		
	Total	148736,515	131			
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Inter-grupos	235,069	2	117,534	,277	,759
	Intra-grupos	54737,901	129	424,325		
	Total	54972,970	131			

a. Grupo de estudio = Abortadoras

# Pruebas post hoc

Comparaciones múltiples <sup>a</sup>								
Variable dependiente	(i) Grupo según IMC	(j) Grupo según IMC	Diferencia de medias (i-j)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%		
						Límite inferior	Límite superior	
Nivel de glucemia (mg/dl)	HSD de Tukey	Normal	Sobrepeso	-5,06960	3,53436	,326	-13,4498	3,3106
		Obesa	Sobrepeso	5,72631	3,53436	,933	-11,5519	15,6031
		Normal	Obesa	5,06960	3,53436	,326	-3,3106	13,4498
	Sobrepeso	Normal	Obesa	7,09524	6,04468	,471	-7,2371	21,4276
		Normal	Sobrepeso	-2,02564	5,72631	,933	-15,6031	11,5519
		Sobrepeso	Obesa	-7,09524	6,04468	,471	-21,4276	7,2371
	Borferoni	Normal	Sobrepeso	-5,06960	3,53436	,462	-13,6425	3,5033
		Obesa	Sobrepeso	2,02564	5,72631	1,000	-11,8641	15,9154
		Sobrepeso	Obesa	5,06960	3,53436	,462	-3,5033	13,6425
	Tamhane	Normal	Obesa	7,09524	6,04468	,728	-7,5667	21,7572
		Normal	Sobrepeso	-2,02564	5,72631	1,000	-15,9154	11,8641
		Sobrepeso	Obesa	-7,09524	6,04468	,728	-21,7572	7,5667
Nivel de TSH (microU/ml)	HSD de Tukey	Normal	Sobrepeso	-3,7742	3,3238	,494	-11,4107	3,8727
		Obesa	Sobrepeso	3,3801	5,3852	,805	-9,388	1,6149
		Normal	Obesa	-3,7742	3,3238	,494	-11,655	4,107
	Sobrepeso	Normal	Obesa	-0,3940	5,6846	,997	-11,3873	1,3094
		Normal	Sobrepeso	-3,3801	5,3852	,805	-11,6149	4,938
		Sobrepeso	Obesa	0,3940	5,6846	,997	-1,3084	1,3873
	Borferoni	Normal	Sobrepeso	-3,7742	3,3238	,775	-14,288	1,1836
		Obesa	Sobrepeso	3,3801	5,3852	1,000	-9,662	1,6442
		Sobrepeso	Obesa	-3,7742	3,3238	,775	-11,1836	4,288
	Tamhane	Normal	Obesa	-0,3940	5,6846	1,000	-11,6149	1,3394
		Normal	Sobrepeso	-3,3801	5,3852	1,000	-14,442	9,682
		Sobrepeso	Obesa	0,3940	5,6846	1,000	-1,3394	1,4183
Nivel de T3 (pg/ml)	HSD de Tukey	Normal	Sobrepeso	3,7742	3,3238	,494	-1,4107	8,8727
		Obesa	Sobrepeso	-3,3801	5,3852	,805	-9,388	1,6149
		Normal	Obesa	-3,7742	3,3238	,494	-11,655	4,107
	Sobrepeso	Normal	Obesa	-0,3940	5,6846	,997	-11,3873	1,3094
		Normal	Sobrepeso	-3,3801	5,3852	,805	-11,6149	4,938
		Sobrepeso	Obesa	0,3940	5,6846	,997	-1,3084	1,3873
	Borferoni	Normal	Sobrepeso	-3,7742	3,3238	,775	-14,288	1,1836
		Obesa	Sobrepeso	3,3801	5,3852	1,000	-9,662	1,6442
		Sobrepeso	Obesa	-3,7742	3,3238	,775	-11,1836	4,288
	Tamhane	Normal	Obesa	-0,3940	5,6846	1,000	-11,6149	1,3394
		Normal	Sobrepeso	-3,3801	5,3852	1,000	-14,442	9,682
		Sobrepeso	Obesa	0,3940	5,6846	1,000	-1,3394	1,4183
Nivel de T4 (ng/dl)	HSD de Tukey	Normal	Sobrepeso	0,9460	0,3399	,017	0,140	1,752
		Obesa	Sobrepeso	0,7186	0,5507	,395	-0,587	2,024
		Normal	Obesa	-0,2274	0,5813	,919	-1,152	0,601
	Sobrepeso	Normal	Obesa	-0,9460	0,3399	,017	-1,752	-0,140
		Normal	Sobrepeso	-0,7186	0,5507	,395	-2,024	0,587
		Sobrepeso	Obesa	0,2274	0,5813	,919	-1,151	1,606
	Borferoni	Normal	Sobrepeso	0,9460	0,3399	,019	0,121	1,770
		Obesa	Sobrepeso	0,7186	0,5507	,583	-0,617	2,054
		Sobrepeso	Obesa	-0,2274	0,5813	,919	-1,170	0,617
	Tamhane	Normal	Sobrepeso	0,9460	0,3399	,019	-1,170	0,617
		Normal	Obesa	-0,2274	0,5813	1,000	-1,183	1,183
		Sobrepeso	Obesa	-0,7186	0,5507	,583	-2,054	0,617
Nivel de homocisteína (micromol/l)	HSD de Tukey	Normal	Sobrepeso	-6,0945	4,6573	,393	-11,737	4,948
		Obesa	Sobrepeso	8,8231	7,5457	,397	-2,7715	8,669
		Sobrepeso	Obesa	-6,0945	4,6573	,393	-14,549	1,7137
	Sobrepeso	Normal	Obesa	-3,7286	7,9652	,886	-2,2615	1,5158
		Normal	Sobrepeso	8,8231	7,5457	,397	-8,068	2,7715
		Sobrepeso	Obesa	-3,7286	7,9652	,886	-11,5158	2,2615
	Borferoni	Normal	Sobrepeso	-6,0945	4,6573	,579	-11,791	5,202
		Obesa	Sobrepeso	8,8231	7,5457	,586	-2,8126	8,480
		Sobrepeso	Obesa	-3,7286	7,9652	1,000	-2,3049	1,5592
	Tamhane	Normal	Obesa	-6,0945	4,6573	,579	-11,791	5,202
		Normal	Sobrepeso	8,8231	7,5457	,586	-2,8126	8,480
		Sobrepeso	Obesa	-3,7286	7,9652	1,000	-1,5592	2,3049
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	HSD de Tukey	Normal	Sobrepeso	5,6575	4,0651	,348	-3,981	1,5296
		Obesa	Sobrepeso	4,6218	6,6862	,763	-1,0995	2,0238
		Sobrepeso	Obesa	-5,6575	4,0651	,348	-11,5296	3,981
	Sobrepeso	Normal	Obesa	-1,0357	6,9524	,988	-11,7520	1,5449
		Normal	Sobrepeso	4,6218	6,6862	,763	-2,0238	1,0995
		Sobrepeso	Obesa	-1,0357	6,9524	,988	-11,5449	1,7520
	Borferoni	Normal	Sobrepeso	5,6575	4,0651	,499	-4,203	1,5519
		Obesa	Sobrepeso	4,6218	6,6862	1,000	-1,1354	2,6597
		Sobrepeso	Obesa	-5,6575	4,0651	,499	-11,5519	4,203
	Tamhane	Normal	Sobrepeso	5,6575	4,0651	,499	-4,203	1,5519
		Normal	Obesa	-1,0357	6,9524	1,000	-11,7520	1,5449
		Sobrepeso	Obesa	-5,6575	4,0651	,499	-11,5519	4,203

## Subconjuntos homogéneos

**Nivel de glucemia (mg/dl)**

		N	Subconjunto para alfa = .05
Grupo, según IMC			1
HSD de Tukey <sup>a,b</sup>	Obesa	12	87,1667
	Normal	78	89,1923
	Sobrepeso	42	94,2619
	Sig.		,366

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- Grupo de estudio = Abortadoras

**Nivel de TSH (microU/mf)**

		N	Subconjunto para alfa = .05
Grupo, según IMC			1
HSD de Tukey <sup>a,b</sup>	Sobrepeso	42	1,7798
	Obesa	12	1,8192
	Normal	78	2,1572
	Sig.		,723

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- Grupo de estudio = Abortadoras

**Nivel de T3 (pg/mlf)**

Grupo, según IMC		N	Subconjunto para alfa = .05
			1
HSD de Tukey <sup>a,b</sup>	Obesa	12	2,6625
	Sobrepeso	42	2,7595
	Normal	78	2,8760
	Sig.		,107

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- Grupo de estudio = Abortadoras

**Nivel de T4 (ng/dlf)**

Grupo, según IMC		N	Subconjunto para alfa = .05
			1
HSD de Tukey <sup>a,b</sup>	Sobrepeso	42	,7681
	Obesa	12	,7908
	Normal	78	,8627
	Sig.		,148

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- Grupo de estudio = Abortadoras

**Nivel de homocisteína (micromol/lf)**

Grupo, según IMC		N	Subconjunto para alfa = .05
			1
HSD de Tukey <sup>a,b</sup>	Normal	78	6,8160
	Sobrepeso	42	7,4255
	Obesa	12	7,7983
	Sig.		,330

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- Grupo de estudio = Abortadoras

**Nivel de anticardiolipina IgM (U/mf)**

		N	Subconjunto para alfa = .05
Grupo, según IMC			1
HSD de Tukey <sup>a,b</sup>	Sobrepeso	42	2,8381
	Obesa	12	2,9417
	Normal	78	3,4038
	Sig.		,615

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- Grupo de estudio = Abortadoras

**Nivel de anticardiolipina IgG (U/mf)**

		N	Subconjunto para alfa = .05
Grupo, según IMC			1
HSD de Tukey <sup>a,b</sup>	Obesa	12	2,7108
	Normal	78	4,0499
	Sobrepeso	42	4,2869
	Sig.		,377

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- Grupo de estudio = Abortadoras

**Nivel de antitiroglobulina (UI/mf)**

		N	Subconjunto para alfa = .05
Grupo, según IMC			1
HSD de Tukey <sup>a,b</sup>	Sobrepeso	42	22,5836
	Normal	78	35,6038
	Obesa	12	41,2642
	Sig.		,718

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- Grupo de estudio = Abortadoras

**Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/mf)**

Grupo, según IMC		N	Subconjunto para alfa = .05
			1
HSD de Tukey <sup>a,b</sup>	Obesa	12	7,6433
	Normal	78	27,4301
	Sobrepeso	42	31,2593
	Sig.		,621

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Nivel de cobre (microgramos/dl)**

Grupo, según IMC		N	Subconjunto para alfa = .05
			1
HSD de Tukey <sup>a,b</sup>	Normal	78	126,4487
	Obesa	12	145,0000
	Sobrepeso	42	145,2143
	Sig.		,109

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- c. Grupo de estudio = Abortadoras

Nivel de zinc (microgramos/dl)<sup>c</sup>

Grupo, según IMC		N	Subconjunto para alfa = .05
			1
HSD de Tukey <sup>a,b</sup>	Sobrepeso	42	74,9048
	Normal	78	77,6923
	Obesa	12	78,1667
	Sig.		,842

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 25,008.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.
- Grupo de estudio = Abortadoras

ANOVA<sup>a</sup>

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Nivel de glucemia (mg/dl)	Inter-grupos	6025,247	3	2008,416	9,052	,000
	Intra-grupos	28620,753	129	221,866		
	Total	34646,000	132			
Nivel de TSH (microU/ml)	Inter-grupos	167,175	3	55,725	,584	,627
	Intra-grupos	12315,423	129	95,468		
	Total	12482,597	132			
Nivel de T3 (pg/ml)	Inter-grupos	,272	3	,091	,690	,560
	Intra-grupos	16,959	129	,131		
	Total	17,231	132			
Nivel de T4 (ng/dl)	Inter-grupos	,646	3	,215	1,537	,208
	Intra-grupos	18,088	129	,140		
	Total	18,735	132			
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Inter-grupos	1,530	3	,510	,180	,910
	Intra-grupos	365,385	129	2,832		
	Total	366,915	132			
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	Inter-grupos	32,050	3	10,683	2,555	,058
	Intra-grupos	539,323	129	4,181		
	Total	571,373	132			
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	Inter-grupos	2,953	3	,984	,039	,990
	Intra-grupos	3283,418	129	25,453		
	Total	3286,370	132			
Nivel de antitiroglobulina (U/ml)	Inter-grupos	9869,518	3	3289,839	,518	,670
	Intra-grupos	818933,524	129	6348,322		
	Total	828803,042	132			
Nivel de anti-TPO/microsomales (U/ml)	Inter-grupos	17978,829	3	5992,943	1,252	,294
	Intra-grupos	617344,408	129	4785,616		
	Total	635323,237	132			
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Inter-grupos	3701,354	3	1233,785	,610	,610
	Intra-grupos	260831,931	129	2021,953		
	Total	264533,285	132			
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Inter-grupos	404,025	3	134,675	,282	,838
	Intra-grupos	61565,178	129	477,249		
	Total	61969,203	132			

a. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132
Nivel de homocisteína (micromol/l)	7,0992	2,44086	132
Nivel de TSH (microU/ml)	2,0064	1,73296	132
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8195	,37456	132
Nivel de T4 (ng/dl)	,8261	,18180	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Correlaciones<sup>a</sup>

		Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	1	-,160	,005	-,029	-,002	-,163
	Sig. (bilateral)		,067	,952	,741	,985	,063
	N	132	132	132	132	132	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	-,160	1	,050	,090	,155	,044
	Sig. (bilateral)	,067		,572	,302	,075	,613
	N	132	132	132	132	132	132
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación de Pearson	,005	,050	1	-,059	,138	,095
	Sig. (bilateral)	,952	,572		,502	,115	,276
	N	132	132	132	132	132	132
Nivel de TSH (microU/ml)	Correlación de Pearson	-,029	,090	-,059	1	,040	-,061
	Sig. (bilateral)	,741	,302	,502		,648	,489
	N	132	132	132	132	132	132
Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación de Pearson	-,002	,155	,138	,040	1	,215*
	Sig. (bilateral)	,985	,075	,115	,648		,013
	N	132	132	132	132	132	132
Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación de Pearson	-,163	,044	,095	-,061	,215*	1
	Sig. (bilateral)	,063	,613	,276	,489	,013	
	N	132	132	132	132	132	132

\*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,4850	1,66723	133
Nivel de TSH (microU/ml)	3,4290	9,72446	133
Nivel de T3 (pg/ml)	2,9540	,36130	133
Nivel de T4 (ng/dl)	,7697	,37674	133

a. Grupo de estudio = Controles

Correlaciones<sup>a</sup>

		Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	1	-,267**	-,074	,223**	-,121	-,015
	Sig. (bilateral)		,002	,396	,010	,164	,867
	N	133	133	133	133	133	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	-,267**	1	,170	-,163	,054	,037
	Sig. (bilateral)	,002		,050	,060	,535	,671
	N	133	133	133	133	133	133
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación de Pearson	-,074	,170	1	,008	,069	-,176*
	Sig. (bilateral)	,396	,050		,930	,433	,043
	N	133	133	133	133	133	133
Nivel de TSH (microU/ml)	Correlación de Pearson	,223**	-,163	,008	1	-,151	,044
	Sig. (bilateral)	,010	,060	,930		,082	,618
	N	133	133	133	133	133	133
Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación de Pearson	-,121	,054	,069	-,151	1	-,012
	Sig. (bilateral)	,164	,535	,433	,082		,895
	N	133	133	133	133	133	133
Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación de Pearson	-,015	,037	-,176*	,044	-,012	1
	Sig. (bilateral)	,867	,671	,043	,618	,895	
	N	133	133	133	133	133	133

\*\*. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

a. Grupo de estudio = Controles

## Prueba T

### Estadísticos de grupo<sup>a</sup>

	Uso de suplementos de ácido fólico	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Nivel de homocisteína (micromol/l)	No	91	7,2142	2,41424	,25308
	Sí	41	6,8441	2,51014	,39202

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Prueba de muestras independientes<sup>a</sup>

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Se han asumido varianzas iguales	,505	,479	,805	130	,422	,37003	,45973	-,53949	1,27955
	No se han asumido varianzas iguales			,793	74,536	,430	,37003	,46661	-,55961	1,29967

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Estadísticos de grupo<sup>a</sup>

	Uso de suplementos de ácido fólico	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Nivel de homocisteína (micromol/l)	No	88	6,6841	1,64255	,17510
	Sí	45	6,0956	1,66433	,24810

a. Grupo de estudio = Controles

### Prueba de muestras independientes<sup>a</sup>

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Se han asumido varianzas iguales	,013	,910	1,946	131	,054	,58854	,30237	-,00962	1,18669
	No se han asumido varianzas iguales			1,938	87,738	,056	,58854	,30367	-,01496	1,19204

a. Grupo de estudio = Controles

## ANOVA de un factor

ANOVA<sup>a</sup>

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Inter-grupos	39,293	5	7,859	1,336	,253
	Intra-grupos	741,179	126	5,882		
	Total	780,472	131			
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Inter-grupos	5715,583	5	1143,117	1,007	,416
	Intra-grupos	143020,933	126	1135,087		
	Total	148736,515	131			
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Inter-grupos	1176,730	5	235,346	,551	,737
	Intra-grupos	53796,239	126	426,954		
	Total	54972,970	131			

a. Grupo de estudio = Abortadoras

## Prueba T

Estadísticos de grupo<sup>a</sup>

		Existencia de fiebre termometrada durante	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Nivel de homocisteína (micromol/l)	No		126	7,1588	2,47412	,22041
	Sí		6	5,8483	1,04633	,42716
Nivel de cobre (microgramos/dl)	No		126	133,9206	32,69486	2,91269
	Sí		6	138,0000	54,81241	22,37707
Nivel de zinc (microgramos/dl)	No		126	76,8413	20,67826	1,84217
	Sí		6	77,0000	17,45852	7,12741

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Prueba de muestras independientes<sup>a</sup>

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Se han asumido varianzas iguales	1,620	,205	1,288	130	,200	1,31048	1,01737	-7,0227	3,32322
	No se han asumido varianzas iguales			2,726	7,994	,026	1,31048	,48068	,20189	2,41906
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Se han asumido varianzas iguales	3,283	,072	-2,89	130	,773	-4,07937	14,12941	-32,03271	23,87398
	No se han asumido varianzas iguales			-1,81	5,171	,863	-4,07937	22,56584	-61,51509	53,35636
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Se han asumido varianzas iguales	,079	,779	-,018	130	,985	-,15873	8,59268	-17,15831	16,84085
	No se han asumido varianzas iguales			-,022	5,689	,984	-,15873	7,36163	-18,41313	18,09567

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Estadísticos de grupo<sup>a</sup>**

	Existencia de fiebre termometrada durante	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Nivel de homocisteína (micromol/l)	No	124	6,5290	1,70171	,15282
	Sí	9	5,8778	,94674	,31558
Nivel de cobre (microgramos/dl)	No	124	172,7710	43,01883	3,86320
	Sí	9	205,5556	59,04259	19,68086
Nivel de zinc (microgramos/dl)	No	124	70,6290	21,39085	1,92096
	Sí	9	52,1111	18,74463	6,24821

a. Grupo de estudio = Controles

**Prueba de muestras independientes<sup>a</sup>**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Se han asumido varianzas iguales	2,912	,090	1,133	131	,259	,65125	,57494	-4,8612	1,78863
	No se han asumido varianzas iguales			1,857	12,148	,088	,65125	,35063	-,11168	1,41419
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Se han asumido varianzas iguales	2,064	,153	-2,150	131	,033	-32,78459	15,24635	-62,94550	-2,62368
	No se han asumido varianzas iguales			-1,635	8,628	,138	-32,78459	20,05644	-78,45575	12,88657
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Se han asumido varianzas iguales	,768	,382	2,526	131	,013	18,51792	7,33199	4,01350	33,02234
	No se han asumido varianzas iguales			2,833	9,578	,018	18,51792	6,53683	3,86554	33,17030

a. Grupo de estudio = Controles

**Correlaciones**

**Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>**

	Media	Desviación típica	N
Nivel de homocisteína (micromol/l)	7,0992	2,44086	132
Nivel de glucemia (mg/dl)	90,6212	18,50336	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Correlaciones<sup>a</sup>**

		Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de glucemia (mg/dl)
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación de Pearson	1	,004
	Sig. (bilateral)		,964
	N	132	132
Nivel de glucemia (mg/dl)	Correlación de Pearson	,004	1
	Sig. (bilateral)	,964	
	N	132	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>**

	Media	Desviación típica	N
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,4850	1,66723	133
Nivel de glucemia (mg/dl)	88,0000	16,20092	133

a. Grupo de estudio = Controles

**Correlaciones<sup>a</sup>**

		Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de glucemia (mg/dl)
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación de Pearson	1	,030
	Sig. (bilateral)		,731
	N	133	133
Nivel de glucemia (mg/dl)	Correlación de Pearson	,030	1
	Sig. (bilateral)	,731	
	N	133	133

a. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132
Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	31,9756	84,74832	132
Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)	26,8497	89,09691	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Correlaciones<sup>a</sup>

		Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	1	-,160	,011	-,051
	Sig. (bilateral)		,067	,898	,563
	N	132	132	132	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	-,160	1	,128	,046
	Sig. (bilateral)	,067		,144	,598
	N	132	132	132	132
Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	Correlación de Pearson	,011	,128	1	,682**
	Sig. (bilateral)	,898	,144		,000
	N	132	132	132	132
Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)	Correlación de Pearson	-,051	,046	,682**	1
	Sig. (bilateral)	,563	,598	,000	
	N	132	132	132	132

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Estadísticos descriptivos<sup>§</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133
Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	34,8920	79,23895	133
Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)	23,6475	69,37618	133

a. Grupo de estudio = Controles

Correlaciones<sup>a</sup>

		Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramos /dl)	Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	1	-,267**	-,099	-,005
	Sig. (bilateral)		,002	,258	,957
	N	133	133	133	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	-,267**	1	,012	-,028
	Sig. (bilateral)	,002		,887	,746
	N	133	133	133	133
Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	Correlación de Pearson	-,099	,012	1	,401**
	Sig. (bilateral)	,258	,887		,000
	N	133	133	133	133
Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)	Correlación de Pearson	-,005	-,028	,401**	1
	Sig. (bilateral)	,957	,746	,000	
	N	133	133	133	133

\*\*. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de homocisteína (micromol/l)	7,0992	2,44086	132
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	3,1818	2,12484	132
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	4,0036	4,15423	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Correlaciones<sup>a</sup>

		Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de anticardiolipina a IgM (U/ml)	Nivel de anticardiolipina a IgG (U/ml)
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación de Pearson	1	,018	,153
	Sig. (bilateral)		,841	,080
	N	132	132	132
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	Correlación de Pearson	,018	1	,119
	Sig. (bilateral)	,841		,174
	N	132	132	132
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	Correlación de Pearson	,153	,119	1
	Sig. (bilateral)	,080	,174	
	N	132	132	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,4850	1,66723	133
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	3,0166	2,08052	133
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	4,3985	4,98966	133

a. Grupo de estudio = Controles

Correlaciones<sup>a</sup>

		Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación de Pearson	1	,031	-,097
	Sig. (bilateral)		,721	,264
	N	133	133	133
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	Correlación de Pearson	,031	1	,292**
	Sig. (bilateral)	,721		,001
	N	133	133	133
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	Correlación de Pearson	-,097	,292**	1
	Sig. (bilateral)	,264	,001	
	N	133	133	133

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Grupo de estudio = Controles

## Prueba T

Estadísticos de grupo<sup>a</sup>

Anticoagulante lúpico		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Negativo	129	7,1001	2,44445	,21522
	Positivo	3	7,0633	2,79482	1,61359

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Prueba de muestras independientes<sup>a</sup>

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Se han asumido varianzas iguales	,175	,676	,026	130	,980	,03674	1,43099	-2,79430	2,86779
	No se han asumido varianzas iguales			,023	2,072	,984	,03674	1,62788	-6,73996	6,81345

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Estadísticos de grupo<sup>b</sup>

Anticoagulante lúpico		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Negativo	133	6,4850	1,66723	,14457
	Positivo	0 <sup>a</sup>	.	.	.

a. No puede calcularse T porque al menos uno de los grupos está vacío.

b. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de TSH (microU/ml), Nivel de T3 (pg/ml), Índice de Masa Corporal <sup>a</sup>	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,179 <sup>a</sup>	,032	,001	20,47104

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de TSH (microU/ml), Nivel de T3 (pg/ml), Índice de Masa Corporal

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1751,899	4	437,975	1,045	,387 <sup>a</sup>
	Residual	53221,071	127	419,064		
	Total	54972,970	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de TSH (microU/ml), Nivel de T3 (pg/ml), Índice de Masa Corporal

b. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

Coeficientes<sup>a,b</sup>

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	47,627	19,905		2,393	,018
	Índice de Masa Corporal	,084	,418	,018	,200	,841
	Nivel de TSH (microU/ml)	1,038	1,044	,088	,994	,322
	Nivel de T3 (pg/ml)	8,184	4,913	,150	1,666	,098
	Nivel de T4 (ng/dl)	2,385	10,269	,021	,232	,817

a. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml), Índice de Masa Corporal <sup>a</sup>		Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

Resumen del modelo<sup>b</sup>

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,172 <sup>a</sup>	,030	-,001	21,67517

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml), Índice de Masa Corporal

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>a,b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1833,148	4	458,287	,975	,423 <sup>a</sup>
	Residual	60136,055	128	469,813		
	Total	61969,203	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml), Índice de Masa Corporal

b. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	63,285	20,325		3,114	,002
	Índice de Masa Corporal	-,002	,608	,000	-,003	,997
	Nivel de TSH (microU/ml)	-,358	,197	-,161	-1,817	,071
	Nivel de T3 (pg/ml)	1,826	5,349	,030	,341	,733
	Nivel de T4 (ng/dl)	2,564	5,044	,045	,508	,612

a. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

**Correlaciones**

**Correlaciones<sup>a</sup>**

		Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Índice de Masa Corporal
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	1	-,160	,050	,090	,155	,044	-,015
	Sig. (bilateral)		,067	,572	,302	,075	,613	,864
	N	132	132	132	132	132	132	132
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	-,160	1	,005	-,029	-,002	-,163	,247**
	Sig. (bilateral)	,067		,952	,741	,985	,063	,004
	N	132	132	132	132	132	132	132
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación de Pearson	,050	,005	1	-,059	,138	,095	,107
	Sig. (bilateral)	,572	,952		,502	,115	,276	,222
	N	132	132	132	132	132	132	132
Nivel de TSH (microU/ml)	Correlación de Pearson	,090	-,029	-,059	1	,040	-,061	-,113
	Sig. (bilateral)	,302	,741	,502		,648	,489	,195
	N	132	132	132	132	132	132	132
Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación de Pearson	,155	-,002	,138	,040	1	,215*	-,127
	Sig. (bilateral)	,075	,985	,115	,648	,013	,013	,146
	N	132	132	132	132	132	132	132
Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación de Pearson	,044	-,163	,095	-,061	,215*	1	-,194*
	Sig. (bilateral)	,613	,063	,276	,489	,013	,013	,026
	N	132	132	132	132	132	132	132
Índice de Masa Corporal	Correlación de Pearson	-,015	,247**	,107	-,113	-,127	-,194*	1
	Sig. (bilateral)	,864	,004	,222	,195	,146	,026	
	N	132	132	132	132	132	132	132

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Correlaciones<sup>a</sup>

		Nivel de zinc (microgramos s/dl)	Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Índice de Masa Corporal
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	1 .002 133	-,267** .002 133	,170 .050 133	-,163 .060 133	,054 .535 133	,037 .671 133	,026 .767 133
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,267** .002 133	1 .002 133	-,074 .396 133	,223** .010 133	-,121 .164 133	-,015 .867 133	-,017 .849 133
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,170 .050 133	-,074 .396 133	1 .002 133	,008 .930 133	,069 .433 133	-,176* .043 133	,074 .397 133
Nivel de TSH (microU/ml)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,163 .060 133	,223** .010 133	,008 .930 133	1 .060 133	-,151 .082 133	,044 .618 133	-,102 .242 133
Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,054 .535 133	-,121 .164 133	,069 .433 133	-,151 .082 133	1 .164 133	-,012 .895 133	,169 .052 133
Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,037 .671 133	-,015 .867 133	-,176* .043 133	,044 .618 133	-,012 .895 133	1 .231 133	,105 .231 133
Índice de Masa Corporal	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,026 .767 133	-,017 .849 133	,074 .397 133	-,102 .242 133	,169 .052 133	,105 .231 133	1 .000 133

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

a. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones parciales

Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de zinc (microgramo s/dl)	Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)
Índice de Masa Corporal	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación Significación (bilateral) gl	1,000 .000 0	-,161 .066 129	,052 .559 129	,089 .310 129	,155 .078 129	,042 .631 129
	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación Significación (bilateral) gl	-,161 .066 129	1,000 .000 0	-,022 .803 129	-,001 .991 129	,031 .726 129	-,121 .170 129
	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación Significación (bilateral) gl	,052 .559 129	-,022 .803 129	1,000 .000 0	-,047 .591 129	,154 .080 129	,119 .175 129
Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de TSH (microU/ml)	Correlación Significación (bilateral) gl	,089 .310 129	-,001 .991 129	-,047 .591 129	1,000 .000 0	,026 .768 129	-,085 .335 129
	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación Significación (bilateral) gl	,155 .078 129	,031 .726 129	,154 .080 129	,026 .768 129	1,000 .000 0	,195 .025 129
	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación Significación (bilateral) gl	,042 .631 129	-,121 .170 129	,119 .175 129	-,085 .335 129	,195 .025 129	1,000 .000 0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

ANEXO III: TABLAS DE TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)
Índice de Masa Corporal	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,267	,169	-,162	,051	,035
		Significación (bilateral) gl	.	,002 130	,053 130	,064 130	,565 130	,693 130
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	-,267	1,000	-,073	,223	-,120	-,013
		Significación (bilateral) gl	,002 130	.	,404 130	,010 130	,170 130	,882 130
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación	,169	-,073	1,000	,015	,057	-,185
		Significación (bilateral) gl	,053 130	,404 130	.	,861 130	,516 130	,034 130
Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de TSH (microU/ml)	Correlación	-,162	,223	,015	1,000	-,137	,055
		Significación (bilateral) gl	,064 130	,010 130	,861 130	.	,118 130	,532 130
Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	,051	-,120	,057	-,137	1,000	-,030
		Significación (bilateral) gl	,565 130	,170 130	,516 130	,118 130	.	,734 130
Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	,035	-,013	-,185	,055	-,030	1,000
		Significación (bilateral) gl	,693 130	,882 130	,034 130	,532 130	,734 130	.

a. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

Variables introducidas/eliminadas<sup>b</sup>

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl), Índice de Masa Corporal, Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml) <sup>a</sup>	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,245 <sup>a</sup>	,060	,046	43,52066

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Índice de Masa Corporal, Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml)

**ANOVA<sup>b</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	31549,635	4	7887,409	4,164	,003 <sup>a</sup>
	Residual	492452,381	260	1894,048		
	Total	524002,016	264			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Índice de Masa Corporal, Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml)

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	118,757	28,329		4,192	,000
	Índice de Masa Corporal	1,137	,701	,098	1,623	,106
	Nivel de TSH (microU/ml)	1,351	,384	,213	3,518	,001
	Nivel de T3 (pg/ml)	5,383	7,203	,045	,747	,456
	Nivel de T4 (ng/dl)	-14,485	9,032	-,097	-1,604	,110

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

## Regresión

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de TSH (microU/ml), Nivel de T3 (pg/ml), Índice de Masa Corporal <sup>a</sup>		Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,279 <sup>a</sup>	,078	,049	32,86384

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de TSH (microU/ml), Nivel de T3 (pg/ml), Índice de Masa Corporal

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	11572,479	4	2893,120	2,679	,035 <sup>a</sup>
	Residual	137164,036	127	1080,032		
	Total	148736,515	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de TSH (microU/ml), Nivel de T3 (pg/ml), Índice de Masa Corporal

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	97,189	31,955		3,041	,003
	Índice de Masa Corporal	1,737	,672	,227	2,586	,011
	Nivel de TSH (microU/ml)	-,262	1,675	-,013	-,156	,876
	Nivel de T3 (pg/ml)	5,034	7,888	,056	,638	,524
	Nivel de T4 (ng/dl)	-24,338	16,486	-,131	-1,476	,142

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS<sup>b,c</sup>**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml), Índice de Masa Corporal <sup>a</sup>	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**RESUMEN DEL MODELO<sup>d</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,243 <sup>a</sup>	,059	,029	44,10248

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml), Índice de Masa Corporal

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	15569,605	4	3892,401	2,001	,098 <sup>a</sup>
	Residual	248963,680	128	1945,029		
	Total	264533,285	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml), Índice de Masa Corporal

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	200,096	41,355		4,839	,000
	Índice de Masa Corporal	,335	1,238	,024	,271	,787
	Nivel de TSH (microU/ml)	,980	,401	,213	2,442	,016
	Nivel de T3 (pg/ml)	-11,580	10,884	-,093	-1,064	,289
	Nivel de T4 (ng/dl)	-3,272	10,263	-,028	-,319	,750

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

**Variables introducidas/eliminadas<sup>a,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de TSH (microU/ml), Nivel de T3 (pg/ml), Índice de Masa Corporal <sup>a</sup>		Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

Resumen del modelo<sup>d</sup>

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,212 <sup>a</sup>	,045	,015	2,42283

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de TSH (microU/ml), Nivel de T3 (pg/ml), Índice de Masa Corporal

b. Grupo de estudio = Abortadoras

ANOVA<sup>b,c</sup>

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	34,965	4	8,741	1,489	,209 <sup>a</sup>
	Residual	745,506	127	5,870		
	Total	780,472	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de TSH (microU/ml), Nivel de T3 (pg/ml), Índice de Masa Corporal

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

Coeficientes<sup>a,b</sup>

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	1,800	2,356		,764	,446
	Índice de Masa Corporal	,076	,050	,137	1,533	,128
	Nivel de TSH (microU/ml)	-,061	,124	-,043	-,495	,621
	Nivel de T3 (pg/ml)	,897	,582	,138	1,543	,125
	Nivel de T4 (ng/dl)	1,207	1,215	,090	,993	,323

a. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS<sup>b,c</sup>**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml), Índice de Masa Corporal <sup>a</sup>	.	Introducir

- a. Todas las variables solicitadas introducidas
- b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)
- c. Grupo de estudio = Controles

**RESUMEN DEL MODELO<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,208 <sup>a</sup>	,043	,013	1,65611

- a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml), Índice de Masa Corporal
- b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	15,849	4	3,962	1,445	,223 <sup>a</sup>
	Residual	351,066	128	2,743		
	Total	366,915	132			

- a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl), Nivel de T3 (pg/ml), Nivel de TSH (microU/ml), Índice de Masa Corporal
- b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)
- c. Grupo de estudio = Controles

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (Constante)	5,195	1,553		3,345	,001
Índice de Masa Corporal	,046	,046	,087	,985	,326
Nivel de TSH (microU/ml)	,006	,015	,033	,379	,705
Nivel de T3 (pg/ml)	,262	,409	,057	,641	,523
Nivel de T4 (ng/dl)	-,821	,385	-,186	-2,131	,035

a. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

b. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de glucemia (mg/dl)	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,004 <sup>a</sup>	,000	-,008	2,45021

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de glucemia (mg/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,012	1	,012	,002	,964 <sup>a</sup>
	Residual	780,459	130	6,004		
	Total	780,472	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de glucemia (mg/dl)

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Coeficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	7,052	1,070		6,591	,000
	Nivel de glucemia (mg/dl)	,001	,012	,004	,045	,964

a. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de glucemia <sup>a</sup> (mg/dl)		Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

c. Grupo de estudio = Controles

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,030 <sup>a</sup>	,001	-,007	1,67283

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de glucemia (mg/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,332	1	,332	,119	,731 <sup>a</sup>
	Residual	366,583	131	2,798		
	Total	366,915	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de glucemia (mg/dl)

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

c. Grupo de estudio = Controles

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	6,213	,804		7,727	,000
	Nivel de glucemia (mg/dl)	,003	,009	,030	,344	,731

a. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

b. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de glucemia <sup>a</sup> (mg/dl)	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,025 <sup>a</sup>	,001	-,003	2,11070

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de glucemia (mg/dl)

**ANOVA<sup>b</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,705	1	,705	,158	,691 <sup>a</sup>
	Residual	1171,680	263	4,455		
	Total	1172,385	264			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de glucemia (mg/dl)

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	6,526	,679		9,609	,000
	Nivel de glucemia (mg/dl)	,003	,007	,025		

a. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

## Regresión

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml), Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)		Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,081 <sup>a</sup>	,007	-,009	33,84496

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml), Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	969,446	2	484,723	,423	,656 <sup>a</sup>
	Residual	147767,070	129	1145,481		
	Total	148736,515	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml), Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	134,124	3,155		42,511	,000
	Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	,034	,048	,086	,716	,476
	Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)	-,041	,045	-,109	-,911	,364

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml), Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)		Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,106 <sup>a</sup>	,011	-,004	44,85625

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml), Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	2962,433	2	1481,217	,736	,481 <sup>a</sup>
	Residual	261570,852	130	2012,083		
	Total	264533,285	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml), Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	176,631	4,310		40,983	,000
	Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	-,065	,054	-,115	-1,212	,228
	Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)	,027	,061	,041	,436	,664

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

### Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml), Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	.	Introducir

- a. Todas las variables solicitadas introducidas  
 b. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)  
 c. Grupo de estudio = Abortadoras

### Resumen del modelo<sup>b</sup>

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,140 <sup>a</sup>	,019	,004	20,44136

- a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml), Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)  
 b. Grupo de estudio = Abortadoras

### Coefficientes<sup>a,b</sup>

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	75,929	1,906		39,846	,000
	Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	,044	,029	,180	1,510	,134
	Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)	-,018	,027	-,077	-,642	,522

- a. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)  
 b. Grupo de estudio = Abortadoras

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml), Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,038 <sup>a</sup>	,001	-,014	21,81699

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml), Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	91,640	2	45,820	,096	,908 <sup>a</sup>
	Residual	61877,563	130	475,981		
	Total	61969,203	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml), Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)

b. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

Coeficientes<sup>a,b</sup>

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	69,399	2,096		33,107	,000
	Nivel de antitiroglobulina (UI/ml)	,008	,026	,028	,296	,768
	Nivel de anti-TPO/microsomales (UI/ml)	-,012	,030	-,040	-,415	,679

a. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml) <sup>a</sup>		Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

Resumen del modelo<sup>b</sup>

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,211 <sup>a</sup>	,045	,030	33,19078

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	6626,548	2	3313,274	3,008	,053 <sup>a</sup>
	Residual	142109,967	129	1101,628		
	Total	148736,515	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	144,185	5,698		25,306	,000
	Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	-3,370	1,375	-,213	-2,452	,016
	Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	,161	,703	,020	,229	,819

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml) <sup>a</sup>		Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,177 <sup>a</sup>	,031	,017	44,39554

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	8307,944	2	4153,972	2,108	,126 <sup>a</sup>
	Residual	256225,341	130	1970,964		
	Total	264533,285	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	187,082	7,045		26,556	,000
	Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	-3,384	1,942	-,157	-1,742	,084
	Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	-,429	,810	-,048	-,530	,597

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

### Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml) <sup>a</sup>	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

### Resumen del modelo<sup>b</sup>

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,091 <sup>a</sup>	,008	-,007	20,55793

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

### ANOVA<sup>b,c</sup>

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	453,870	2	226,935	,537	,586 <sup>a</sup>
	Residual	54519,099	129	422,629		
	Total	54972,970	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)

b. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (Constante)	75,995	3,529		21,534	,000
Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	,680	,851	,071	,798	,426
Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	-,327	,435	-,066	-,751	,454

a. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml) <sup>a</sup>	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,257 <sup>a</sup>	,066	,052	21,10022

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1					
Regresión	4090,695	2	2045,347	4,594	,012 <sup>a</sup>
Residual	57878,508	130	445,219		
Total	61969,203	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml), Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)

b. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	62,752	3,348		18,742	,000
	Nivel de anticardiolipina IgM (U/ml)	2,793	,923	,268	3,025	,003
	Nivel de anticardiolipina IgG (U/ml)	-,409	,385	-,094	-1,063	,290

a. Variable dependiente: Nivel de zinc (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones parciales

**Estadísticos descriptivos**

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	154,6249	44,55172	265
Nivel de zinc (microgramos/dl)	73,0981	21,37698	265
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8870	,37339	265
Nivel de T4 (ng/dl)	,7978	,29692	265
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,7909	2,10733	265

**Correlaciones**

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramo s/dl)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,266	,031	-,095
		Significación (bilateral)	.	,000	,616	,125
		gl	0	262	262	262
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,266	1,000	,060	,059
		Significación (bilateral)	,000	.	,330	,340
		gl	262	0	262	262
	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	,031	,060	1,000	,045
		Significación (bilateral)	,616	,330	.	,471
		gl	262	262	0	262
	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	-,095	,059	,045	1,000
		Significación (bilateral)	,125	,340	,471	.
		gl	262	262	262	0

**Correlaciones parciales**

**Estadísticos descriptivos**

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	154,6249	44,55172	265
Nivel de zinc (microgramos/dl)	73,0981	21,37698	265
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8870	,37339	265
Nivel de T4 (ng/dl)	,7978	,29692	265
Nivel de TSH (microU/ml)	2,7204	7,02002	265

**Correlaciones**

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramo s/dl)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)
Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,257	,040	-,097
		Significación (bilateral)	.	,000	,520	,115
		gl	0	262	262	262
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,257	1,000	,060	,057
		Significación (bilateral)	,000	.	,330	,357
		gl	262	0	262	262
	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	,040	,060	1,000	,043
		Significación (bilateral)	,520	,330	.	,485
		gl	262	262	0	262
	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	-,097	,057	,043	1,000
		Significación (bilateral)	,115	,357	,485	.
		gl	262	262	262	0

## Correlaciones parciales

### Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	154,6249	44,55172	265
Nivel de zinc (microgramos/dl)	73,0981	21,37698	265
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8870	,37339	265
Nivel de T4 (ng/dl)	,7978	,29692	265

### Correlaciones

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)
Nivel de T3 (pg/ml) & Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,273
		Significación (bilateral) gl	.0	,000 261
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,273	1,000
		Significación (bilateral) gl	,000 261	.0

## Correlaciones parciales

### Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	154,6249	44,55172	265
Nivel de zinc (microgramos/dl)	73,0981	21,37698	265
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8870	,37339	265

**Correlaciones**

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramo s/dl)
Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,276
		Significación (bilateral) gl	. 0	,000 262
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,276	1,000
		Significación (bilateral) gl	,000 262	. 0

**Correlaciones parciales****Estadísticos descriptivos**

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	154,6249	44,55172	265
Nivel de zinc (microgramos/dl)	73,0981	21,37698	265
Nivel de T4 (ng/dl)	,7978	,29692	265

**Correlaciones**

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramo s/dl)
Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,271
		Significación (bilateral) gl	. 0	,000 262
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,271	1,000
		Significación (bilateral) gl	,000 262	. 0

## Correlaciones parciales

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132
Nivel de T4 (ng/dl)	,8261	,18180	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramos /dl)
Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,155
		Significación (bilateral) gl	.0	,077129
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,155	1,000
		Significación (bilateral) gl	,077129	.0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133
Nivel de T4 (ng/dl)	,7697	,37674	133

a. Grupo de estudio = Controles

**Correlaciones<sup>a</sup>**

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramo s/dl)
Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,267
		Significación (bilateral) gl	. 0	,002 130
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,267	1,000
		Significación (bilateral) gl	,002 130	. 0

a. Grupo de estudio = Controles

**Correlaciones parciales**

**Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>**

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8195	,37456	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Correlaciones<sup>a</sup>**

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramo s/dl)
Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,162
		Significación (bilateral) gl	. 0	,065 129
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,162	1,000
		Significación (bilateral) gl	,065 129	. 0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>**

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133
Nivel de T3 (pg/ml)	2,9540	,36130	133

a. Grupo de estudio = Controles

**Correlaciones<sup>a</sup>**

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramos /dl)
Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,263
		Significación (bilateral) gl	. 0	,002 130
Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,263	1,000
		Significación (bilateral) gl	,002 130	. 0

a. Grupo de estudio = Controles

**Correlaciones parciales**

**Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>**

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132
Nivel de homocisteína (micromol/l)	7,0992	2,44086	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Correlaciones<sup>a</sup>**

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramo s/dl)
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,161
		Significación (bilateral) gl	. 0	,067 129
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,161	1,000
		Significación (bilateral) gl	,067 129	. 0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>**

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,4850	1,66723	133

a. Grupo de estudio = Controles

**Correlaciones<sup>a</sup>**

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramo s/dl)
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,259
		Significación (bilateral) gl	. 0	,003 130
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,259	1,000
		Significación (bilateral) gl	,003 130	. 0

a. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones parciales

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8195	,37456	132
Nivel de T4 (ng/dl)	,8261	,18180	132
Nivel de homocisteína (micromol/l)	7,0992	2,44086	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramos /dl)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,161	-,002	-,164
		Significación (bilateral) gl	.	,067	,978	,062
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,161	1,000	,150	,040
		Significación (bilateral) gl	,067	.	,087	,650
Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	-,002	,150	1,000	,204
		Significación (bilateral) gl	,978	,087	.	,019
Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	-,164	,040	,204	1,000
		Significación (bilateral) gl	,062	,650	,019	.
			129	129	129	0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133
Nivel de T3 (pg/ml)	2,9540	,36130	133
Nivel de T4 (ng/dl)	,7697	,37674	133
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,4850	1,66723	133

a. Grupo de estudio = Controles

Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de zinc (microgramo s/dl)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,259	-,117	-,028
		Significación (bilateral)	.	,003	,182	,748
		gl	0	130	130	130
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	-,259	1,000	,043	,069
		Significación (bilateral)	,003	.	,622	,431
		gl	130	0	130	130
	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	-,117	,043	1,000	,000
		Significación (bilateral)	,182	,622	.	,996
		gl	130	130	0	130
	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	-,028	,069	,000	1,000
		Significación (bilateral)	,748	,431	,996	.
		gl	130	130	130	0

a. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Índice de Masa Corporal <sup>a</sup>	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

Resumen del modelo<sup>b</sup>

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,247 <sup>a</sup>	,061	,054	32,77573

a. Variables predictoras: (Constante), Índice de Masa Corporal

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**ANOVA<sup>a,b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	9084,175	1	9084,175	8,456	,004 <sup>a</sup>
	Residual	139652,340	130	1074,249		
	Total	148736,515	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Índice de Masa Corporal

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	86,960	16,462		5,283	,000
	Índice de Masa Corporal	1,889	,650	,247	2,908	,004

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Índice de Masa Corporal <sup>a</sup>	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,017 <sup>a</sup>	,000	-,007	44,93083

a. Variables predictoras: (Constante), Índice de Masa Corporal

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	73,228	1	73,228	,036	,849 <sup>a</sup>
	Residual	264460,057	131	2018,779		
	Total	264533,285	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Índice de Masa Corporal

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

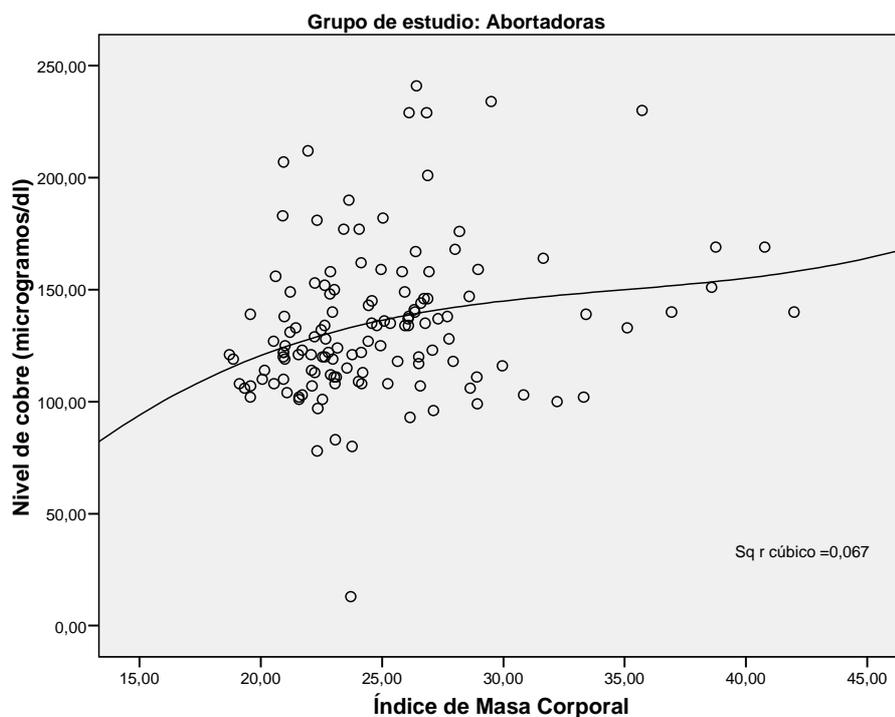
c. Grupo de estudio = Controles

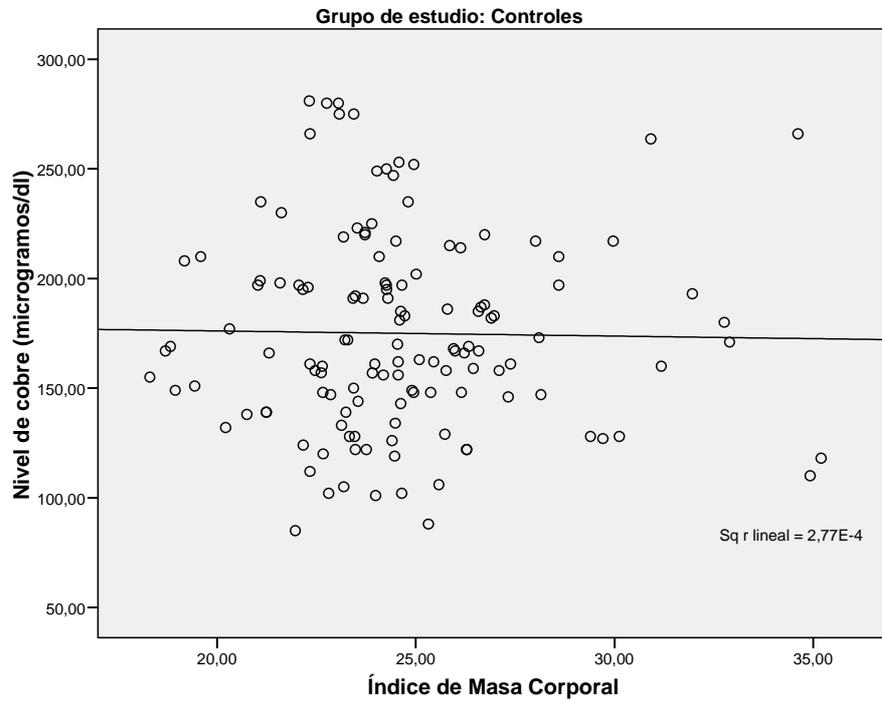
**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	180,772	30,609		5,906	,000
	Índice de Masa Corporal	-,235	1,231	-,017	-,190	,849

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Controles





## Regresión

### Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl)	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de T3 (pg/ml)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

### Resumen del modelo<sup>b</sup>

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,215 <sup>a</sup>	,046	,039	,36724

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,847	1	,847	6,280	,013 <sup>a</sup>
	Residual	17,532	130	,135		
	Total	18,379	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Variable dependiente: Nivel de T3 (pg/ml)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	2,454	,149		16,443	,000
	Nivel de T4 (ng/dl)	,442	,176	,215	2,506	,013

a. Variable dependiente: Nivel de T3 (pg/ml)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl)	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de T3 (pg/ml)

c. Grupo de estudio = Controles

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,012 <sup>a</sup>	,000	-,007	,36265

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>a,b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,002	1	,002	,018	,895 <sup>a</sup>
	Residual	17,229	131	,132		
	Total	17,231	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Variable dependiente: Nivel de T3 (pg/ml)

c. Grupo de estudio = Controles

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	2,963	,072		41,291	,000
	Nivel de T4 (ng/dl)	-,011	,084	-,012	-,133	,895

a. Variable dependiente: Nivel de T3 (pg/ml)

b. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl) <sup>a</sup>	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Índice de Masa Corporal

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,194 <sup>a</sup>	,038	,030	4,34133

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	95,819	1	95,819	5,084	,026 <sup>a</sup>
	Residual	2450,134	130	18,847		
	Total	2545,954	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Variable dependiente: Índice de Masa Corporal

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	28,845	1,764		16,348	,000
	Nivel de T4 (ng/dl)	-4,704	2,086	-,194	-2,255	,026

a. Variable dependiente: Índice de Masa Corporal

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS<sup>b,c</sup>**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl)	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Índice de Masa Corporal

c. Grupo de estudio = Controles

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,105 <sup>a</sup>	,011	,003	3,17051

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>a,b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	14,571	1	14,571	1,450	,231 <sup>a</sup>
	Residual	1316,831	131	10,052		
	Total	1331,403	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Variable dependiente: Índice de Masa Corporal

c. Grupo de estudio = Controles

**Coeficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	23,977	,627		38,225	,000
	Nivel de T4 (ng/dl)	,882	,732	,105	1,204	,231

a. Variable dependiente: Índice de Masa Corporal

b. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

**Variables introducidas/eliminadas<sup>a,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de TSH <sup>a</sup> (microU/ml)	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,029 <sup>a</sup>	,001	-,007	33,81069

a.

Variables predictoras: (Constante), Nivel de TSH (microU/ml)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	125,328	1	125,328	,110	,741 <sup>a</sup>
	Residual	148611,187	130	1143,163		
	Total	148736,515	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de TSH (microU/ml)

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	135,238	4,512		29,974	,000
	Nivel de TSH (microU/ml)	-,564	1,705	-,029	-,331	,741

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de TSH <sup>a</sup> (microU/ml)	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,223 <sup>a</sup>	,050	,043	43,80253

a.

Variables predictoras: (Constante), Nivel de TSH (microU/ml)

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	13188,622	1	13188,622	6,874	,010 <sup>a</sup>
	Residual	251344,663	131	1918,662		
	Total	264533,285	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de TSH (microU/ml)

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	171,465	4,029		42,557	,000
	Nivel de TSH (microU/ml)	1,028	,392	,223	2,622	,010

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de zinc (microgramos/dl) <sup>a</sup>	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,160 <sup>a</sup>	,026	,018	33,38863

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de zinc (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	3812,419	1	3812,419	3,420	,067 <sup>a</sup>
	Residual	144924,096	130	1114,801		
	Total	148736,515	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de zinc (microgramos/dl)

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	154,344	11,323		13,631	,000
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	-,263	,142	-,160	-1,849	,067

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de zinc (microgramos/dl)	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,267 <sup>a</sup>	,071	,064	43,30496

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de zinc (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	18866,451	1	18866,451	10,060	,002 <sup>a</sup>
	Residual	245666,834	131	1875,319		
	Total	264533,285	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de zinc (microgramos/dl)

b. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

c. Grupo de estudio = Controles

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	213,269	12,639		16,873	,000
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	-,552	,174	-,267	-3,172	,002

a. Variable dependiente: Nivel de cobre (microgramos/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

## Regresión

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl)	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,095 <sup>a</sup>	,009	,001	2,43903

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	7,117	1	7,117	1,196	,276 <sup>a</sup>
	Residual	773,355	130	5,949		
	Total	780,472	131			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

c. Grupo de estudio = Abortadoras

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	6,040	,991		6,093	,000
	Nivel de T4 (ng/dl)	1,282	1,172	,095	1,094	,276

a. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

b. Grupo de estudio = Abortadoras

**Variables introducidas/eliminadas<sup>b,c</sup>**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Nivel de T4 (ng/dl)	.	Introducir

a. Todas las variables solicitadas introducidas

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

c. Grupo de estudio = Controles

**Resumen del modelo<sup>b</sup>**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,176 <sup>a</sup>	,031	,023	1,64757

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Grupo de estudio = Controles

**ANOVA<sup>b,c</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	11,318	1	11,318	4,169	,043 <sup>a</sup>
	Residual	355,597	131	2,714		
	Total	366,915	132			

a. Variables predictoras: (Constante), Nivel de T4 (ng/dl)

b. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

c. Grupo de estudio = Controles

**Coefficientes<sup>a,b</sup>**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	7,083	,326		21,731	,000
	Nivel de T4 (ng/dl)	-,777	,381	-,176	-2,042	,043

a. Variable dependiente: Nivel de homocisteína (micromol/l)

b. Grupo de estudio = Controles

**Prueba T**

**Estadísticos de grupo**

	Grupo de estudio	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Índice de Masa Corporal	Abortadoras	132	24,9590	4,40849	,38371
	Controles	133	24,6557	3,17591	,27539

## Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Índice de Masa Corporal	Se han asumido varianzas iguales	8,747	,003	,643	263	,521	,30327	,47174	-,62559	1,23213
	No se han asumido varianzas iguales			,642	238,033	,521	,30327	,47230	-,62716	1,23370

## Correlaciones

Correlaciones<sup>a</sup>

		Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de glucemia (mg/dl)
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	1	-,160	-,159
	Sig. (bilateral)		,067	,069
	N	132	132	132
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	-,160	1	,094
	Sig. (bilateral)	,067		,286
	N	132	132	132
Nivel de glucemia (mg/dl)	Correlación de Pearson	-,159	,094	1
	Sig. (bilateral)	,069	,286	
	N	132	132	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Correlaciones<sup>a</sup>

		Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de glucemia (mg/dl)
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	1	-,267**	-,022
	Sig. (bilateral)		,002	,800
	N	133	133	133
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación de Pearson	-,267**	1	-,101
	Sig. (bilateral)	,002		,247
	N	133	133	133
Nivel de glucemia (mg/dl)	Correlación de Pearson	-,022	-,101	1
	Sig. (bilateral)	,800	,247	
	N	133	133	133

\*\*. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones parciales

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8195	,37456	132
Nivel de T4 (ng/dl)	,8261	,18180	132
Nivel de homocisteína (micromol/l)	7,0992	2,44086	132
Nivel de TSH (microU/ml)	2,0064	1,73296	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	,024	-,158	,013	-,015
		Significación (bilateral) gl	.	,787	,072	,879	,867
Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	,024	1,000	,211	,132	,026
		Significación (bilateral) gl	,787	.	,016	,133	,764
Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	-,158	,211	1,000	,093	-,065
		Significación (bilateral) gl	,072	,016	.	,288	,460
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	,013	,132	,093	1,000	-,064
		Significación (bilateral) gl	,879	,133	,288	.	,469
Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	-,015	,026	-,065	-,064	1,000
		Significación (bilateral) gl	,867	,764	,460	,469	.
		gl	129	129	129	129	0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133
Nivel de T3 (pg/ml)	2,9540	,36130	133
Nivel de T4 (ng/dl)	,7697	,37674	133
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,4850	1,66723	133
Nivel de TSH (microU/ml)	3,4290	9,72446	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133

a. Grupo de estudio = Controles

Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de cobre (microgramos /dl)	Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,111	-,005	-,030	,189
		Significación (bilateral) gl	. 0	,205 130	,955 130	,730 130	,030 130
	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	-,111	1,000	-,014	,060	-,145
		Significación (bilateral) gl	,205 130	. 0	,877 130	,492 130	,098 130
	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	-,005	-,014	1,000	-,185	,050
		Significación (bilateral) gl	,955 130	,877 130	. 0	,034 130	,566 130
Nivel de homocisteína (micromol/l)		Correlación	-,030	,060	-,185	1,000	,037
		Significación (bilateral) gl	,730 130	,492 130	,034 130	. 0	,677 130
Nivel de TSH (microU/ml)		Correlación	,189	-,145	,050	,037	1,000
		Significación (bilateral) gl	,030 130	,098 130	,566 130	,677 130	. 0

a. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones parciales

Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8195	,37456	132
Nivel de T4 (ng/dl)	,8261	,18180	132
Nivel de homocisteína (micromol/l)	7,0992	2,44086	132
Nivel de TSH (microU/ml)	2,0064	1,73296	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

ANEXO III: TABLAS DE TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de zinc (microgramos/dl)
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	1,000	,217	,138	,040	,157
		Significación (bilateral) gl	. 0	,013 129	,116 129	,649 129	,073 129
	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	,217	1,000	,098	-,066	,019
		Significación (bilateral) gl	,013 129	. 0	,267 129	,451 129	,830 129
Nivel de homocisteína (micromol/l)		Correlación	,138	,098	1,000	-,059	,051
		Significación (bilateral) gl	,116 129	,267 129	. 0	,505 129	,562 129
Nivel de TSH (microU/ml)		Correlación	,040	-,066	-,059	1,000	,087
		Significación (bilateral) gl	,649 129	,451 129	,505 129	. 0	,323 129
Nivel de zinc (microgramos/dl)		Correlación	,157	,019	,051	,087	1,000
		Significación (bilateral) gl	,073 129	,830 129	,562 129	,323 129	. 0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de T3 (pg/ml)	2,9540	,36130	133
Nivel de T4 (ng/dl)	,7697	,37674	133
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,4850	1,66723	133
Nivel de TSH (microU/ml)	3,4290	9,72446	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133

a. Grupo de estudio = Controles

Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de zinc (microgramos/dl)
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	1,000	-,013	,060	-,128	,023
		Significación (bilateral) gl	. 0	,878 130	,493 130	,143 130	,795 130
	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	-,013	1,000	-,177	,048	,035
		Significación (bilateral) gl	,878 130	. 0	,042 130	,584 130	,694 130
Nivel de homocisteína (micromol/l)		Correlación	,060	-,177	1,000	,025	,157
		Significación (bilateral) gl	,493 130	,042 130	. 0	,776 130	,073 130
Nivel de TSH (microU/ml)		Correlación	-,128	,048	,025	1,000	-,111
		Significación (bilateral) gl	,143 130	,584 130	,776 130	. 0	,207 130
Nivel de zinc (microgramos/dl)		Correlación	,023	,035	,157	-,111	1,000
		Significación (bilateral) gl	,795 130	,694 130	,073 130	,207 130	. 0

a. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones parciales

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8195	,37456	132
Nivel de T4 (ng/dl)	,8261	,18180	132
Nivel de TSH (microU/ml)	2,0064	1,73296	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132
Nivel de homocisteína (micromol/l)	7,0992	2,44086	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	1,000	,204	,049	,150	-,002
		Significación (bilateral) gl	.	,019	,580	,087	,978
Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	,204	1,000	-,055	,040	-,164
		Significación (bilateral) gl	,019	.	,529	,650	,062
Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	,049	-,055	1,000	,094	-,029
		Significación (bilateral) gl	,580	,529	.	,287	,744
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	,150	,040	,094	1,000	-,161
		Significación (bilateral) gl	,087	,650	,287	.	,067
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	-,002	-,164	-,029	-,161	1,000
		Significación (bilateral) gl	,978	,062	,744	,067	.
			129	129	129	129	0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de T3 (pg/ml)	2,9540	,36130	133
Nivel de T4 (ng/dl)	,7697	,37674	133
Nivel de TSH (microU/ml)	3,4290	9,72446	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,4850	1,66723	133

a. Grupo de estudio = Controles

ANEXO III: TABLAS DE TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

**Correlaciones<sup>a</sup>**

Variables de control			Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	1,000	,000	-,152	,043	-,117
		Significación (bilateral)	.	,996	,082	,622	,182
		gl	0	130	130	130	130
	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	,000	1,000	,046	,069	-,028
		Significación (bilateral)	,996	.	,603	,431	,748
		gl	130	0	130	130	130
	Nivel de TSH (microU/ml)	Correlación	-,152	,046	1,000	-,167	,224
		Significación (bilateral)	,082	,603	.	,055	,010
		gl	130	130	0	130	130
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	,043	,069	-,167	1,000	-,259
		Significación (bilateral)	,622	,431	,055	.	,003
		gl	130	130	130	0	130
	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	-,117	-,028	,224	-,259	1,000
		Significación (bilateral)	,182	,748	,010	,003	.
		gl	130	130	130	130	0

a. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones parciales

**Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>**

	Media	Desviación típica	N
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8195	,37456	132
Nivel de T4 (ng/dl)	,8261	,18180	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132
Nivel de homocisteína (micromol/l)	7,0992	2,44086	132
Nivel de TSH (microU/ml)	2,0064	1,73296	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

ANEXO III: TABLAS DE TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)
Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	1,000	,218	,153	,000	,141
		Significación (bilateral) gl	. 0	,013 129	,082 129	,996 129	,109 129
	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	,218	1,000	,050	-,165	,092
		Significación (bilateral) gl	,013 129	. 0	,569 129	,060 129	,295 129
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	,153	,050	1,000	-,158	,055
		Significación (bilateral) gl	,082 129	,569 129	. 0	,071 129	,530 129
	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	,000	-,165	-,158	1,000	,004
		Significación (bilateral) gl	,996 129	,060 129	,071 129	. 0	,968 129
	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación	,141	,092	,055	,004	1,000
		Significación (bilateral) gl	,109 129	,295 129	,530 129	,968 129	. 0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de T3 (pg/ml)	2,9540	,36130	133
Nivel de T4 (ng/dl)	,7697	,37674	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,4850	1,66723	133
Nivel de TSH (microU/ml)	3,4290	9,72446	133

a. Grupo de estudio = Controles

Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)
Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	1,000	-,005	,030	-,091	,071
		Significación (bilateral) gl	. 0	,954 130	,731 130	,300 130	,421 130
	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	-,005	1,000	,045	-,025	-,176
		Significación (bilateral) gl	,954 130	. 0	,609 130	,775 130	,043 130
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	,030	,045	1,000	-,240	,174
		Significación (bilateral) gl	,731 130	,609 130	. 0	,006 130	,046 130
	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	-,091	-,025	-,240	1,000	-,078
		Significación (bilateral) gl	,300 130	,775 130	,006 130	. 0	,375 130
	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación	,071	-,176	,174	-,078	1,000
		Significación (bilateral) gl	,421 130	,043 130	,046 130	,375 130	. 0

a. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones parciales

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de T4 (ng/dl)	,8261	,18180	132
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132
Nivel de homocisteína (micromol/l)	7,0992	2,44086	132
Nivel de TSH (microU/ml)	2,0064	1,73296	132
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8195	,37456	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)
Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	1,000	,012	-,166	,068	-,071
		Significación (bilateral) gl	.	,896	,058	,439	,420
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	,012	1,000	-,162	,029	,085
		Significación (bilateral) gl	,896	.	,065	,744	,333
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	-,166	-,162	1,000	,006	-,029
		Significación (bilateral) gl	,058	,065	.	,950	,742
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación	,068	,029	,006	1,000	-,065
		Significación (bilateral) gl	,439	,744	,950	.	,460
Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de TSH (microU/ml)	Correlación	-,071	,085	-,029	-,065	1,000
		Significación (bilateral) gl	,420	,333	,742	,460	.
			129	129	129	129	0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

### Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de T4 (ng/dl)	,7697	,37674	133
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,4850	1,66723	133
Nivel de TSH (microU/ml)	3,4290	9,72446	133
Nivel de T3 (pg/ml)	2,9540	,36130	133

a. Grupo de estudio = Controles

Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)
Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T4 (ng/dl)	Correlación	1,000	,038	-,016	-,175	,042
		Significación (bilateral) gl	. 0	,666 130	,854 130	,044 130	,630 130
Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	,038	1,000	-,263	,167	-,157
		Significación (bilateral) gl	,666 130	. 0	,002 130	,055 130	,072 130
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	-,016	-,263	1,000	-,067	,209
		Significación (bilateral) gl	,854 130	,002 130	. 0	,448 130	,016 130
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación	-,175	,167	-,067	1,000	,018
		Significación (bilateral) gl	,044 130	,055 130	,448 130	. 0	,835 130
Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de TSH (microU/ml)	Correlación	,042	-,157	,209	,018	1,000
		Significación (bilateral) gl	,630 130	,072 130	,016 130	,835 130	. 0

a. Grupo de estudio = Controles

## Correlaciones parciales

Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>

	Media	Desviación típica	N
Nivel de zinc (microgramos/dl)	76,8485	20,48514	132
Nivel de cobre (microgramos/dl)	134,1061	33,69560	132
Nivel de homocisteína (micromol/l)	7,0992	2,44086	132
Nivel de TSH (microU/ml)	2,0064	1,73296	132
Nivel de T3 (pg/ml)	2,8195	,37456	132
Nivel de T4 (ng/dl)	,8261	,18180	132

a. Grupo de estudio = Abortadoras

Correlaciones<sup>a</sup>

Variables de control			Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)
Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,155	,046	,093	,150
		Significación (bilateral)	.	,077	,605	,289	,088
		gl	0	129	129	129	129
Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	-,155	1,000	,021	-,039	,034
		Significación (bilateral)	,077	.	,810	,654	,696
		gl	129	0	129	129	129
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación	,046	,021	1,000	-,053	,121
		Significación (bilateral)	,605	,810	.	,544	,170
		gl	129	129	0	129	129
Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de TSH (microU/ml)	Correlación	,093	-,039	-,053	1,000	,055
		Significación (bilateral)	,289	,654	,544	.	,536
		gl	129	129	129	0	129
Nivel de T3 (pg/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	,150	,034	,121	,055	1,000
		Significación (bilateral)	,088	,696	,170	,536	.
		gl	129	129	129	129	0

a. Grupo de estudio = Abortadoras

**Estadísticos descriptivos<sup>a</sup>**

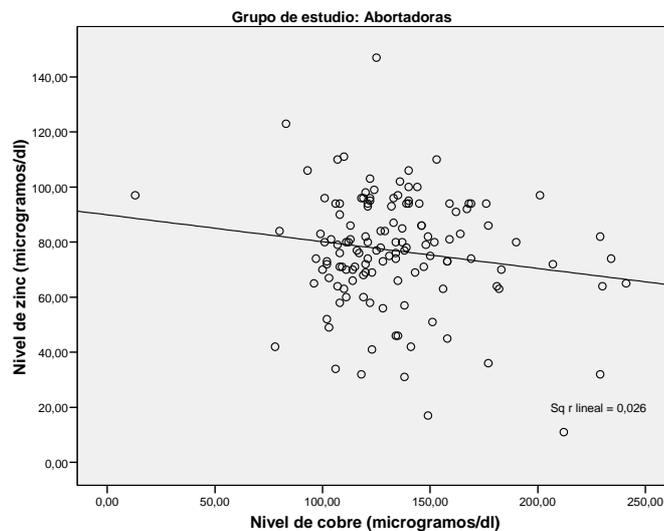
	Media	Desviación típica	N
Nivel de zinc (microgramos/dl)	69,3759	21,66711	133
Nivel de cobre (microgramos/dl)	174,9895	44,76651	133
Nivel de homocisteína (micromol/l)	6,4850	1,66723	133
Nivel de TSH (microU/ml)	3,4290	9,72446	133
Nivel de T3 (pg/ml)	2,9540	,36130	133
Nivel de T4 (ng/dl)	,7697	,37674	133

a. Grupo de estudio = Controles

**Correlaciones<sup>a</sup>**

Variables de control			Nivel de zinc (microgramos/dl)	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Nivel de TSH (microU/ml)	Nivel de T3 (pg/ml)
Nivel de T4 (ng/dl)	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Correlación	1,000	-,267	,180	-,165	,055
		Significación (bilateral)	.	,002	,039	,058	,533
		gl	0	130	130	130	130
	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Correlación	-,267	1,000	-,078	,224	-,122
		Significación (bilateral)	,002	.	,374	,010	,165
		gl	130	0	130	130	130
Nivel de homocisteína (micromol/l)	Correlación	,180	-,078	1,000	,016	,068	
	Significación (bilateral)	,039	,374	.	,859	,441	
	gl	130	130	0	130	130	
Nivel de TSH (microU/ml)	Correlación	-,165	,224	,016	1,000	-,151	
	Significación (bilateral)	,058	,010	,859	.	,084	
	gl	130	130	130	0	130	
Nivel de T3 (pg/ml)	Correlación	,055	-,122	,068	-,151	1,000	
	Significación (bilateral)	,533	,165	,441	,084	.	
	gl	130	130	130	130	0	

a. Grupo de estudio = Controles



## Prueba T

### Estadísticos de grupo

Grupo de estudio		Tuvo inflamación	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Abortadoras	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Sí	9	7,6778	3,19400	1,06467
		No	123	7,0569	2,38785	,21531
Controles	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Sí	14	7,1357	1,63865	,43795
		No	119	6,4084	1,66056	,15222

### Prueba de muestras independientes

Grupo de estudio			Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Abortadoras	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Se han asumido varianzas iguales	,841	,361	,735	130	,463	,62087	,84434	-1,04956	2,29130
		No se han asumido varianzas iguales			,572	8,667	,582	,62087	1,08622	-1,85081	3,09254
Controles	Nivel de homocisteína (micromol/l)	Se han asumido varianzas iguales	,077	,782	1,552	131	,123	,72731	,46857	-,19964	1,65426
		No se han asumido varianzas iguales			1,569	16,305	,136	,72731	,46365	-,25409	1,70871

### Estadísticos de grupo

Grupo de estudio		Tuvo inflamación	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Abortadoras	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Sí	9	148,2222	38,07157	12,69052
		No	123	133,0732	33,29160	3,00180
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Sí	9	80,4444	14,77423	4,92474
		No	123	76,5854	20,86291	1,88115
Controles	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Sí	14	177,3571	33,57336	8,97286
		No	119	174,7109	46,00961	4,21769
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Sí	14	68,5000	15,84419	4,23454
		No	119	69,4790	22,30256	2,04447

### Prueba de muestras independientes

Grupo de estudio			Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Abortadoras	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Se han asumido varianzas iguales	,067	,797	1,305	130	,194	15,14905	11,60438	-7,80884	38,10694
		No se han asumido varianzas iguales			1,162	8,918	,276	15,14905	13,04071	-14,39228	44,69038
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Se han asumido varianzas iguales	,621	,432	,544	130	,587	3,85908	7,09287	-10,17332	17,89148
		No se han asumido varianzas iguales			,732	10,490	,480	3,85908	5,27179	-7,81323	15,53139
Controles	Nivel de cobre (microgramos/dl)	Se han asumido varianzas iguales	1,909	,169	,208	131	,835	2,64622	12,69465	-22,46683	27,75927
		No se han asumido varianzas iguales			,267	19,276	,792	2,64622	9,91469	-18,08541	23,37784
	Nivel de zinc (microgramos/dl)	Se han asumido varianzas iguales	,761	,385	-,159	131	,874	-,97899	6,14467	-13,13461	11,17663
		No se han asumido varianzas iguales			-,208	19,649	,837	-,97899	4,70225	-10,79895	8,84097