

Cuando lo esencial no es invisible: Esterilidad sin causa aparente, inflamación crónica de bajo grado y biomarcadores en fertilidad

When the essential is not invisible: Unexplained sterility, low-grade chronic inflammation and biomarkers in fertility

*Eugenia Baum¹

¹ Instituto Médico Staff Halitus, Argentina. Hospital Interzonal de Agudos "General San Martín", La Plata, Argentina.

Correspondencia: eugeniabaum@gmail.com

Conflictos de intereses: la autora declara que no posee conflicto de intereses.

Resumen

La esterilidad sin causa aparente (ESCA) representa un desafío en la práctica diaria en el consultorio de fertilidad, que afecta a un porcentaje considerable de parejas que buscan concebir. Investigaciones recientes han señalado a la inflamación crónica de bajo grado como un factor contribuyente a la infertilidad, y sugieren que la evaluación de biomarcadores inflamatorios podría ser esencial para el diagnóstico y tratamiento. Este artículo revisa la evidencia actual sobre la inflamación de bajo grado, el microbioma intestinal, la disbiosis intestinal, los biomarcadores inflamatorios, fundamentos de alimentación antiinflamatoria y nutrigenómica, además de ofrecer recomendaciones sobre hábitos de vida, probióticos y suplementos nutricionales personalizados.

Abstract

Unexplained infertility (UI) represents a challenge in daily fertility practice, affecting a significant proportion of couples seeking to conceive. Recent research has identified chronic low-grade inflammation as a contributing factor to infertility and suggests that assessing inflammatory biomarkers may be essential for diagnosis and treatment. This article reviews current evidence on low-grade inflammation, the gut microbiome, intestinal dysbiosis, inflammatory biomarkers, the foundations of an anti-inflammatory diet and nutrigenomics, moreover provides recommendations on lifestyle, probiotics and personalized nutritional supplementation.

Palabras Clave: Esterilidad; Inflamación; Biomarcadores; Microbioma; Nutrigenómica; Suplementos.

Key words: Infertility; Inflammation; Biomarkers; Microbiome; Nutrigenomics; Supplements.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las consultas que reciben los especialistas en fertilidad responde al grupo de parejas heterosexuales, que llevan determinado tiempo de búsqueda de embarazo sin lograrlo. En estas parejas, las mujeres han sido estudiadas en mayor o menor medida por sus ginecólogos al momento de la consulta. Muchas mujeres han postergado su maternidad más allá de los 35 años, esta es una tendencia creciente en nuestra sociedad actual, influenciada por diversos factores socioculturales y demográficos. Aunque la preservación de la fertilidad ha ganado visibilidad y se ha convertido en una opción cada vez más accesible, todavía encontramos a muchas mujeres que desconocen esta posibilidad, lo que puede limitar sus opciones reproductivas en el futuro. De una u otra forma, en el consultorio sería esperable encontrar mujeres de menos de 35 años que luego de un año de búsqueda no han logrado embarazo, como mujeres mayores de esa edad, que luego de seis meses de búsqueda no lo logran. Muchas de ellas desconocen la naturaleza de sus ciclos menstruales, llevan años utilizando métodos anticonceptivos orales, algunas desde el inicio de la adolescencia, cuando se los indicaron como tratamiento de presuntivo síndrome de ovario poliquístico o endometriosis, desconociendo el diagnóstico presuntivo por lo cual lo indicaron y el objetivo terapéutico secundario a evitar un embarazo no deseado.

Las causas subyacentes de infertilidad son tan variables e interrelacionadas que merecen un abordaje integral y funcional. Las personas que consultan a especialistas en fertilidad presentan la vulnerabilidad de requerir ayuda en este área de sus vidas.

Por ello, el estudio de la pareja debe ser metódico y esclarecedor, comenzando con una anámnesis que revele tanto las características individuales como las dinámicas conjuntas cuando se encuentren en una relación.

De esta manera podemos determinar diferentes factores de infertilidad: factor femenino en el 30% de los casos, factor masculino en otro 30%, factor mixto en un 20% de los casos y esterilidad sin causa aparente (ESCA), aproximadamente en el otro 20% de pacientes.

El diagnóstico de esterilidad sin causa aparente (ESCA) plantea importantes desafíos clínicos y comunicacionales. En la presentación habitual, las parejas refieren haber realizado una evaluación previa sin haber alcanzado hallazgos significativos (“todo está bien y no

nos embarazamos”), donde se subestima la complejidad de la situación. Es crucial que los y las especialistas adopten un abordaje que combine empatía, claridad y evidencia científica para proporcionar no sólo un diagnóstico sino también una guía integral sobre su salud reproductiva y las opciones disponibles. Este enfoque brinda capacidad a las parejas respecto a la toma de decisiones informadas sobre su futuro reproductivo.

Tanto la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE, según su sigla en inglés) como la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, según su sigla en inglés), han creado guías para abordaje de este grupo de pacientes basadas en la evidencia disponible¹⁻². Sin embargo, muchos estudios disponibles en la literatura carecen de grupo control no tratado. Asimismo la definición de ESCA varía entre las investigaciones realizadas. Algunos estudios presentan un tamaño muestral limitado, o reportan tasa de embarazo pero no de recién nacidos vivos. La variabilidad entre la presencia de factores adversos a los diferentes tratamientos de fertilidad ofrecidos, la duración de la infertilidad, la limitada cantidad de ensayos clínicos aleatorizados y la selección de pacientes, constituyen sesgos importantes al momento de evaluar la evidencia disponible.

Ambas guías intentan presentar un algoritmo en relación al abordaje de tratamientos; no tienen como objetivo abordar una causa, ya que por definición se trata de un grupo de pacientes en los que justamente se desconoce la causa de la infertilidad. La guía europea presenta además recomendaciones respecto a los estudios complementarios que se debieran o no solicitar en este grupo de pacientes.

La ESCA se diagnostica cuando ambos miembros de la pareja fueron estudiados de acuerdo a protocolos de evaluación clínica y no presentaron alteraciones en su aparato reproductor; por lo tanto, al no presentar una causa tratable, el tratamiento será empírico.

La inflamación sistémica de bajo grado constituye una forma crónica de inflamación. Se ha identificado como un mecanismo patológico que puede influir en diversas condiciones de salud incluida la infertilidad. Es la respuesta a agresiones endógenas o exógenas percibida como un daño, por desconocimiento ante la fisiología de lo que se está produciendo en el proceso inflamatorio. El objetivo de las respuestas inflamatorias

es reparar, tal como ocurre en el embarazo, donde la tendencia del sistema inflamatorio es tolerar el feto: en la fertilización e implantación se requiere un patrón Th1 con predominio inflamatorio, luego predominaría la respuesta Th2 reguladora y cercano al tercer trimestre la respuesta Th1 permitiendo el mecanismo del parto. Por lo tanto, es lógico dilucidar que cambios en estos patrones condicionarían alteraciones en la fertilidad; como así también que alteraciones proinflamatorias, como la presencia de autoanticuerpos y células NK uterinas, se vinculen a infertilidad y abortos a repetición³⁻⁶.

El objetivo de la presente revisión fue analizar las evidencias actuales sobre la inflamación de bajo grado, el microbioma intestinal, la disbiosis intestinal, los biomarcadores inflamatorios, bases de alimentación antiinflamatoria y nutrigenómica, además de ofrecer recomendaciones sobre hábitos de vida, probióticos y suplementos nutricionales personalizados.

RESULTADOS

Inflamación de bajo grado y fertilidad

La inflamación de bajo grado se ha asociado con la alteración de la función reproductiva en ambos sexos.

Investigaciones recientes presentan discrepancia en relación a la evidencia de marcadores inflamatorios, como la proteína C-reactiva (PCR) y diversas citoquinas proinflamatorias, elevados en pacientes con infertilidad⁷⁻⁹.

En la bibliografía numerosos estudios clínicos evidencian marcadores inflamatorios, como las citoquinas proinflamatorias, relacionados con el fracaso de los tratamientos de fertilidad y niveles elevados de PCR correlacionados con una menor tasa de éxito en tratamientos de fertilidad, sugiriendo que la inflamación puede interferir con el proceso adecuado de fertilización e implantación embrionaria, mediante el efecto producido en la calidad ovocitaria y espermática. El estado inflamatorio puede afectar negativamente la calidad de las gametas, que a su vez impactaría en la viabilidad de los embriones. Además, la inflamación puede influir en el microambiente del endometrio, afectando así su receptividad y consiguientes tasas de implantación^{9,10}.

En la actualidad hay un esfuerzo por demostrar como los perfiles metabólicos de los fluidos foliculares tendrían impacto en resultados de tratamientos de

fertilidad. El fluido folicular (FF) contiene diversos componentes como glicoproteínas, ácidos grasos y hormonas esteroideas que son esenciales para el desarrollo del ovocito. Analizar los metabolitos en el FF puede ayudar a evaluar la calidad del ovocito, ya que su composición se ve influenciada por procesos metabólicos locales y plasmáticos. Al realizar un análisis metabólico, podría detectarse el impacto de los diferentes metabolitos, como intenta demostrar un estudio realizado por Simone Luti *et al*, quien buscó determinar un perfil metabólico y lipídico del FF en mujeres que se someten a fertilización *in vitro*, y correlacionar los hallazgos con información previa sobre adiponectina y estrés oxidativo. Este estudio evidenció un aumento en el estrés oxidativo asociado tanto a niveles elevados de andrógenos como a la acumulación de lípidos en el entorno folicular, lo que podría contribuir en detrimento de la fertilidad¹¹.

Por otro lado, Sun *et al* realizaron un estudio que buscó identificar posibles biomarcadores metabólicos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP). El objetivo de este estudio fue investigar los perfiles metabólicos de fluidos foliculares en mujeres con SOP utilizando una adquisición secuencial avanzada de ventanas de toda la espectrometría de masas de espectros de iones de fragmentos teóricos. Se observaron aumentos significativos en los niveles de ácidos grasos libres, 3-hidroxinononoil carnitina y ácido eicosapentaenoico ($p < 0,05$) en mujeres con SOP en contraste con disminución en los niveles de ciertos lípidos bioactivos, como lisofosfatidilcolina y fitosfingosina. También se encontraron niveles elevados de la hormona esteroide desoxicorticosterona y de los aminoácidos fenilalanina y leucina ($p < 0,05$)¹².

Asimismo, la metabolómica del FF muestra diferencias en pacientes con baja reserva ovárica (BRO) y endometriosis (EDT) como intentaron demostrar otros estudios¹³⁻¹⁵.

Por todo lo anteriormente expuesto, la composición de metabolitos en el FF es categórica para la competencia de desarrollo del ovocito; sería lógico entonces inferir que comprender los principales factores que influyen en esta composición y cómo puede ser modulada para contribuir favorablemente en la calidad ovocitaria, mejoraría las posibilidades de embarazo en parejas infértiles.

En la ESCA se desconoce la composición de los FF en ausencia de comorbilidades como SOP, BRO y EDT, por lo que acciones que pudieran tener un impacto positivo en dichos fluidos se presume que podrían impactar favorablemente en este grupo de pacientes¹⁶.

En un estudio de Lazzarino G *et al* se analiza el FF en ciego de 35 pacientes de control (CTRL = pacientes en los que la incapacidad para obtener el embarazo se debió exclusivamente a un factor masculino) y 145 casos de mujeres infértiles (afectadas por: endometriosis, $n = 19$; síndrome de ovario poliquístico, $n = 14$; reserva ovárica reducida relacionada con la edad, $n = 58$; reserva ovárica reducida, $n = 29$; infertilidad inexplicable, $n = 14$; infertilidad genética, $n = 11$) para determinar concentraciones de 55 compuestos relacionados con el estrés oxidativo/nitrosativo, purinas, pirimidinas, metabolitos relacionados con la energía y aminoácidos. Los resultados evidenciaron que las pacientes con infertilidad presentaban valores significativamente diferentes respecto a los casos control¹⁷.

El eje intestino-reproducción

En 2008 el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, inició un estudio de cinco años de duración titulado *Proyecto Microbioma Humano* para estudiar la vasta y en su mayoría invisible variedad de microorganismos que prosperan en el cuerpo humano y en sus ecosistemas. El microbioma humano es entonces la colección de microorganismos que habitan el cuerpo humano para mantener la salud, producir vitaminas, descomponer nutrientes y educar al sistema inmunológico. Existirán microorganismos que son beneficiosos en un sitio del cuerpo y patológicos en otro; la eubiosis será por lo tanto el equilibrio deseado en el ecosistema intestinal, mientras que la disbiosis hace referencia a la situación contrapuesta presente en muchas patologías. Lo que sucede es que el desequilibrio en la microbiota puede ser silente y de diagnóstico tardío, pensado incluso cuando ya está instaurada la enfermedad. Es importante estar alertas respecto no sólo a los síntomas gastrointestinales como: distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, alteraciones en hábito evacuatorio, sino también a aquellos signos y síntomas extraintestinales que harían pensar en un estado de disbiosis expresado como migrañas, rinitis, intolerancias alimentarias,

alteraciones cutáneas, infecciones vaginales o urinarias a repetición, dismenorrea, alteraciones del ciclo menstrual, dificultades para bajar de peso, alteraciones del sueño, algias crónicas, alteraciones del estado de ánimo y hasta infertilidad¹⁸. Por consiguiente, no existe una única microbiota. La microbiota ampliamente estudiada es la colónica, pero en cada mucosa del cuerpo hay una microbiota particular. Por lo tanto, los cuadros de disbiosis impactarán inmunológicamente a nivel sistémico influenciando a las demás.

La disbiosis intestinal es un desequilibrio en la composición del microbioma intestinal; la misma ha sido asociada con la inflamación sistémica de bajo grado y varios trastornos metabólicos, autoinmunes y reproductivos. Este vínculo es mediado por el llamado “eje intestino-reproducción”, a través del cual los cambios en la microbiota intestinal pueden influir en la salud reproductiva mediante la modulación del sistema inmunológico, la regulación hormonal y la inflamación sistémica.

El intestino es el órgano inmunológico más grande del cuerpo y alberga millones de microorganismos que desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica y la tolerancia. En un estado de disbiosis aumenta la permeabilidad intestinal, lo que a menudo se denomina “intestino permeable”. Este aumento en la permeabilidad permite que los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos y otras toxinas entren en la circulación sistémica, lo que activa una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado.

Un microbioma saludable puede contribuir a mejorar los resultados reproductivos al reducir la inflamación sistémica. Factores no modificables como la edad impactan en la microbiota, pero existen otros modificables relacionados al estilo de vida: la alimentación, el sedentarismo, el descanso alterado, el estrés, la insuficiente exposición solar, la exposición a disruptores endócrinos y tóxicos, enfermedades crónicas metabólicas, autoinmunes, hematológicas y alteraciones psicológicas, impactan en el equilibrio de nuestro microbioma, condicionando disbiosis. El embarazo como tal, requiere asimismo de una tolerancia inmunitaria que pueda aceptar el material genético exógeno y la implantación.

El estroboloma es el conjunto de bacterias que a nivel enterohepático regula el equilibrio de estrógenos en el cuerpo. Un adecuado equilibrio en la flora intestinal

permite un correcto funcionamiento del sistema hormonal en relación a la eliminación de estrógenos; por el contrario si existe una disbiosis, esos estrógenos no serán eliminados retornando a la circulación sanguínea^{19,20}.

En relación a la microbiota endometrial hasta no hace mucho tiempo, se creía que el endometrio era estéril. Actualmente son múltiples los estudios que buscan establecer un diagnóstico de las alteraciones de la microbiota endometrial como causal de dificultades en la implantación y abortos recurrentes, postulando una relación directa entre la receptividad y selectividad endometrio- embrionaria. La evidencia científica más claramente expuesta hace referencia a la disminución de especies de *Lactobacillus* o exceso de candidas; asimismo se destaca la importancia de las enfermedades de transmisión sexual. Toda esta luz en los trabajos de fertilidad condiciona un esfuerzo médico en determinar uso de prebióticos, probióticos y antibioticoterapia en pacientes con infertilidad, como así también aboga respecto a la alimentación y cuidados de la salud psico-neuroendocrina de los pacientes²¹⁻²³.

La flora vaginal y endometrial tiene un universo bacteriano que condiciona e impacta en los resultados de infertilidad. La presencia de diferentes especies de *Lactobacillus* condicionan el equilibrio adecuado para mejorar las tasas de éxito de embarazo natural como por tratamientos de fertilidad^{24, 25}. Tal es así que el microbioma vaginal de mujeres diagnosticadas con infertilidad primaria presenta una marcada prevalencia de las especies *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus gasseri*. Adicionalmente, se detecta una elevada colonización de *Gardnerella vaginalis*²⁶.

Una de las recomendaciones médicas en el primer trimestre del embarazo es el control odontológico, ya que la salud periodontal podría alterar el binomio materno-fetal. Si logrado el embarazo es reconocida su importancia, es de esperar que la disbiosis bucal preconcepcional, que podría condicionar una enfermedad periodontal, genere alteraciones inmunológicas que también tengan su impacto durante la búsqueda de embarazo. Por lo tanto es importante considerar estrategias preventivas en el área²⁷.

Una vez logrado el embarazo, el adecuado desarrollo materno fetal estará condicionado en primera instancia

por la placentación, por lo que se menciona también en la bibliografía un eje intestino- placenta, colonizado por bacterias intestinales que requiere de la homeostasis del microbioma. El parto prematuro, la rotura prematura de membranas y las enfermedades fetales con herencia transgeneracional podrían vincularse a estos desequilibrios también^{28,29}.

Biomarcadores inflamatorios

La inflamación crónica de bajo grado afecta en múltiples niveles del sistema reproductivo femenino. Los mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), desempeñan un papel central en la respuesta inmunitaria. Estas citoquinas alteran el entorno hormonal, la calidad ovocitaria y la receptividad endometrial, interfiriendo con la implantación y el adecuado desarrollo embrionario temprano³⁰⁻³³.

La ESCA y la falla repetida de implantación (FRI) constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico en reproducción asistida. En ausencia de alteraciones anatómicas, hormonales o genéticas evidentes, la disfunción inmunológica emerge como una etiología relevante ya que ambas entidades manifiestan características subyacentes de la inflamación crónica de bajo grado, afectando la ventana de implantación y desarrollo embrionario temprano. Los biomarcadores inmunológicos más estudiados, relacionados con el sistema inmune innato y adaptativo y los resultados reproductivos adversos, son: células Natural Killer (NK), Perfil Th1/Th2, Eje Treg/Th17, perfil inmune endometrial y marcadores autoinmunes^{33,34}.

Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR es un biomarcador inflamatorio no específico, pero ampliamente utilizado, que indica la presencia de inflamación sistémica. Varios estudios han correlacionado niveles elevados de PCR con resultados adversos en reproducción, incluyendo tasas más bajas de implantación y un aumento en el riesgo de pérdida temprana del embarazo. Debido a su amplia disponibilidad y bajo costo, la PCR puede ser útil para identificar inflamación en pacientes con ESCA³⁵.

Un estudio de Gavrizi *et al* buscó determinar si la inflamación crónica evaluada por los niveles basales de

PCR, se asocia con resultados de embarazo en mujeres con ESCA sometidas a inseminación intrauterina. Realizaron un ensayo controlado aleatorio multicéntrico que incluyó a 781 parejas. En sus resultados no se observaron asociaciones entre los niveles de PCR, tasas de embarazo y pérdida de embarazo. Hubo menos nacidos vivos en las mujeres con niveles más elevados de PCR, pero no presentaron intervalos de confianza significativos. Sugieren que la inflamación crónica puede aumentar el riesgo de pérdida del embarazo, pero no afectar la tasa de embarazo clínico en mujeres con infertilidad inexplicable, sometidas a estimulación ovárica con inseminación intrauterina⁸.

IL-6 y TNF- α en la calidad ovocitaria

Niveles elevados de IL-6 y TNF- α en el líquido folicular, han sido asociados con una menor calidad ovocitaria y resultados subóptimos en fertilización *in vitro* (FIV). Algunas investigaciones sugieren que estas citoquinas inducen el estrés oxidativo desencadenado por la inflamación crónica, lo cual genera un desequilibrio entre especies reactivas de oxígeno y antioxidantes. Esto afecta el desarrollo del óvulo y la función mitocondrial. Es frecuente encontrar estos biomarcadores aumentados en pacientes con endometriosis^{36,37}.

El grupo de Şentürk *et al* presentó un estudio cuyo objetivo fue evaluar el papel del FF y el estado oxidante total del suero, el estado antioxidante total, el índice de estrés oxidativo en la etiopatogénesis de ESCA y el éxito de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ISCI, por sus siglas en inglés). Se reclutaron 20 pacientes con ESCA y 20 controles con factor masculino sometidos a un ciclo de ICSI. Las muestras de FF extraídas de aquellos folículos en los que se obtuvo un ovocito maduro y muestras de sangre recogidas justo antes de la recuperación de ovocitos se almacenaron hasta su análisis. Se evaluaron la calidad y la tasa de implantación embrionaria, el embarazo clínico y las tasas de nacidos vivos. El estado oxidante del FF y el índice de estrés oxidativo de los pacientes con ESCA fue mayor que en el grupo control pero los resultados presentaron sesgo al realizar ajuste por edad. La evaluación del FF y el estado oxidante requiere más estudios para poder predecir la calidad embrionaria en mujeres

con ESCA³⁸.

Células Natural Killer (NK)

Niveles elevados y/o mayor citotoxicidad de células NK periféricas (pNK) y uterinas (uNK) se asocian con FRI, aborto recurrente y preeclampsia. Las pacientes con FRI muestran una proporción significativamente mayor de células NK activadas y una menor tasa de nacidos vivos. La modulación con inmunoglobulina G intravenosa (IgG EV) y prednisona han demostrado mejorar los resultados en ciertos subgrupos³³.

Perfil Th1/Th2

Un desequilibrio a favor de la respuesta Th1 proinflamatoria, con niveles aumentados de TNF- α e IFN- γ , ha sido reportado en mujeres con falla reiterada de implantación (FRI) y ESCA. En algunos estudios, la regulación hacia un perfil Th2 antiinflamatorio durante el tratamiento con IgG EV, tacrolimus o heparina de bajo peso molecular se ha asociado a mejoras en la tasa de implantación y nacidos vivos³³.

Eje Treg/Th17

Las pacientes con ESCA presentan niveles elevados de citocinas inflamatorias (IL-17, IL-6) derivadas de células Th17 y un descenso en células T reguladoras (Treg), esenciales para la tolerancia materno-fetal. El restablecimiento del balance inmunológico mediante inmunomodulación puede revertir este entorno desfavorable³³.

Perfil inmunológico endometrial

Estudios recientes han caracterizado desequilibrios locales (sobreactivación o baja activación inmunitaria) en el endometrio de mujeres con ESCA o FRI, evaluados mediante biomarcadores como IL-15/Fn14, IL-18/TWEAK y CD56. Si bien se requieren más estudios que demuestren eficacia clínica, la normalización de estos perfiles con tratamientos personalizados mejora significativamente los resultados reproductivos³³.

Marcadores autoinmunes

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos, antinucleares o antitiroideos también se ha relacionado con menor calidad ovocitaria, embriogénesis deficiente, alteración de la receptividad endometrial y mayor tasa de

aborto³³.

Las técnicas de reproducción asistida se ven afectadas por las alteraciones de la microbiota.

Actualmente es esta una gran preocupación, ya que es difícilmente medible tal impacto, al haber multiplicidad de factores por los cuales un tratamiento de reproducción asistida podría ser fallido. Sin embargo, en la bibliografía encontramos múltiples estudios que intentan demostrar este vínculo, como sucede con el metanálisis realizado por el grupo de Singer *et al* que incluyó un total de 1095 pacientes divididas en dos grupos: 893 presentaban microbiota vaginal normal y 202 anormal. Se observó una correlación negativa (OR 0,66) entre el grupo de pacientes con microbiota vaginal anormal y el desarrollo temprano del embarazo³⁹.

Asimismo, en otro estudio de cohorte prospectivo, realizado en Países Bajos entre 2015 y 2016, se incluyeron 303 mujeres de 20 a 42 años de edad, sometidas a tratamiento de alta complejidad, a las que se les tomó una muestra de exudado vaginal antes de comenzar sus tratamientos. El análisis de la microbiota vaginal se determinó utilizando la técnica IS-pro, basada en la detección y categorización de la longitud de la región interespacial del gen de ARNr 16S-23S. Los perfiles del microbioma se asignaron a los tipos de estado de la comunidad basados en las especies bacterianas dominantes. Entre sus resultados se halló que el perfil del microbioma vaginal utilizando la técnica IS-pro, permite la estratificación de la posibilidad de quedar embarazada antes del inicio de un tratamiento de alta complejidad⁴⁰.

El grupo de Moreno *et al* desde hace tiempo busca demostrar el impacto de la asociación entre los resultados de tratamientos de fertilidad y disbiosis endometrial. Los investigadores postulan que un perfil de microbiota endometrial disbiótico, compuesto de *Atopobium*, *Bifidobacterium*, *Chryseobacterium*, *Gardnerella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, se asoció con resultados subóptimos, mientras que la presencia de *Lactobacillus* se enriqueció constantemente en pacientes con resultados de nacimiento vivo. Las pacientes fueron evaluadas mediante estudios prospectivos y multicéntricos, utilizando la secuenciación del gen ARNr 16S para analizar muestras de fluido endometrial y biopsia, antes de la transferencia embrionaria, en una cohorte de 342 pacientes infértiles

asintomáticas para la infección⁴¹⁻⁴³.

Estrategias clínicas para reducir la inflamación en pacientes con infertilidad

El aceleramiento del envejecimiento celular se relaciona con el síndrome inflamatorio crónico de bajo grado. En fertilidad es bien conocido el efecto cardinal de la edad en los resultados reproductivos. Si bien la edad no es un factor modificable, el impacto de nuestros hábitos en el aceleramiento del envejecimiento celular, sí lo es. La alimentación antiinflamatoria se relaciona con concentraciones más bajas de biomarcadores inflamatorios como la PCR y el TNF- α . La dieta mediterránea ha sido durante los últimos años recomendada en pacientes infértiles promueve aumento en el consumo de granos enteros, verduras, frutas, nueces y pescados, diversidad alimentaria que se asocia a una microbiota más saludable, menor permeabilidad intestinal y por consiguiente, disminución de la inflamación sistémica. Asimismo el reposo digestivo o ayuno intermitente, la restricción calórica y la disminución en los picos de glucemia contribuyen a retrasar la aparición de enfermedades relacionadas con la edad⁴⁴.

La alimentación antiinflamatoria tiene como objetivos la disminución en el consumo de harinas refinadas, azúcares y ultraprocesados; esto genera un impacto clínico favorable en pacientes con alteraciones gastrointestinales como también en aquellos pacientes con síntomas extra intestinales de inflamación sistémica de bajo grado, condicionando una microbiota intestinal más saludable que impactará en los microbios de todo el organismo. Actualmente, por ejemplo, está establecido que las modificaciones alimentarias son pilares fundamentales en los tratamientos de SOP y EDT^{45, 46}.

Nutrigenética y nutrigenómica

La nutrigenética y la nutrigenómica son dos conceptos utilizados como sinónimos que se refieren al estudio conjunto de la alimentación-nutrición con genómica y otras ciencias y su impacto en el mecanismo de salud-enfermedad. Sin embargo, en la nutrigenética se analiza epidemiológicamente el efecto de diferentes tipos de alimentación según el genotipo. El término nutrigenómica, en cambio, hace referencia a los estudios que intentan demostrar las bases moleculares con las que se explica el efecto nutrigenómico observado.

La personalización nutricional basada en el perfil genético del paciente podría optimizar la función reproductiva⁴⁷.

Modificaciones en el estilo de vida

La alimentación y suplementación antiinflamatoria han sido ampliamente recomendadas como estrategias de tratamiento en pacientes infértiles. Sin embargo, la visión de la salud implica el completo estado de bienestar; en este concepto la medicina ha presentado en los últimos años un cambio de paradigma trascendental junto a la psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE), ciencia que evalúa a la persona integral, funcional, holística y dinámicamente a lo largo de la vida. Se postula además de la nutrición y suplementación necesarias, el ejercicio físico, la higiene del sueño, la gestión del estrés, el uso de técnicas de meditación, neurociencias, yoga y medicina oriental china, como potenciales beneficios en la reducción del síndrome inflamatorio crónico en los pacientes.

La guía de ESHRE 2023, denominada *Buenas prácticas sobre add-ons en medicina reproductiva*, establece recomendaciones clínicas basadas en evidencia sobre el uso de *add-ons* en tratamientos de reproducción asistida, considerando su seguridad y eficacia. Los *add-ons* son intervenciones complementarias (tests, fármacos, técnicas de laboratorio, terapias alternativas, etc.) que se ofrecen como suplementos a los tratamientos estándar de fertilidad. Su propósito declarado es mejorar tasas de embarazo o nacidos vivos, reducir abortos o acortar el tiempo hasta lograr el embarazo, pero la evidencia que respalda su efectividad es limitada o de baja calidad en la mayoría de los casos. La suplementación con antioxidantes incluye vitaminas, minerales y ácidos grasos poliinsaturados, propuestos para reducir el daño oxidativo asociado a infertilidad, falla de implantación y aborto. Sin embargo, la metodología para medir el estrés oxidativo, especialmente en semen, y la combinación ideal de antioxidantes no están claramente establecidas⁴⁸.

Varios estudios señalan que en particular la vitamina D juega un papel fundamental en la modulación del sistema inmune y en la reducción de la inflamación sistémica. Se postulan indicios de un efecto beneficioso sobre la motilidad espermática y posibles mejoras en

resultados reproductivos, pero los datos son contradictorios y heterogéneos⁴⁹.

Un metaanálisis reciente incluyó 15 estudios de cohorte con un total de 3711 mujeres sometidas a fertilización in vitro (FIV), y clasificó a las participantes según sus niveles séricos de vitamina D en tres categorías: suficientes (≥ 30 ng/mL), insuficientes (21–29 ng/mL) y deficientes (< 20 ng/mL). A partir de esta clasificación, se realizaron tres análisis comparativos para evaluar distintos desenlaces reproductivos. Los resultados evidenciaron que las mujeres con niveles suficientes de vitamina D presentaban tasas significativamente más altas de embarazo bioquímico, embarazo en curso y nacidos vivos, en comparación con aquellas con niveles deficientes. La diferencia en la tasa de embarazo clínico mostró una tendencia favorable, aunque sin alcanzar significación estadística. En cuanto a las tasas de implantación y aborto espontáneo, no se hallaron diferencias significativas cuando se evaluaron en conjunto los ciclos con ovocitos propios y donados. Al restringir el análisis únicamente a ciclos con ovocitos autólogos, los beneficios de contar con niveles adecuados de vitamina D se mantuvieron, y además se identificaron mejoras significativas tanto en la tasa de implantación como en la de embarazo clínico. Cabe destacar que los efectos beneficiosos asociados a niveles suficientes de vitamina D fueron observables únicamente en los ciclos con ovocitos propios, mientras que no se identificaron diferencias significativas en los ciclos con ovodonación. Esta observación sugiere que el impacto de la vitamina D podría estar mediado, al menos en parte, por su influencia sobre el entorno folicular, la calidad ovocitaria o factores autólogos relacionados con la receptividad endometrial, aspectos que no intervienen de igual manera en los protocolos con ovocitos donados. Por otra parte, los análisis agrupados también mostraron asociaciones positivas entre el estado suficiente de vitamina D y la tasa de nacidos vivos. Si bien estos resultados apuntan a un posible rol beneficioso de la vitamina D sobre los resultados de la FIV, los autores advierten que deben considerarse los múltiples factores de confusión - demográficos, geográficos y clínicos- antes de atribuir estos efectos de forma directa y exclusiva al nivel sérico de esta vitamina⁵⁰.

La suplementación con selenio, magnesio, zinc y

resveratrol son estrategias utilizadas en pacientes con determinadas comorbilidades. En la práctica clínica, la heparina de bajo peso molecular, la hidroxiclороquina, la aspirina, los estimulantes de colonias, los análogos de la GnRH y el plasma rico en plaquetas son algunas de las estrategias farmacológicas y no farmacológicas que tienen un potencial efecto inmunomodulador en determinados pacientes. Cabe destacar que se trata de estrategias experimentales sobre las cuales no se dispone de resultados derivados de ensayos clínicos aleatorizados⁴⁸.

Probióticos en fertilidad

Los probióticos son microorganismos vivos, que administrados en cantidades adecuadas, pueden aportar beneficios para la salud. Sus efectos varían según la cepa y la dosis, y se relacionan principalmente con la modulación de la microbiota y la respuesta inmune. Las especies del género *Lactobacillus* forman parte del microbioma natural del tracto vaginal e intestinal, y su uso como probióticos ha sido ampliamente estudiado en los últimos años. Cepas como *L. crispatus*, *L. gasseri* y *L. rhamnosus* se han asociado con un entorno vaginal saludable, que resulta clave para prevenir disbiosis, infecciones urinarias recurrentes y vaginosis bacteriana, factores que pueden afectar negativamente la fertilidad. Diversas investigaciones han demostrado que estos microorganismos ejercen su acción beneficiosa a través de la producción de compuestos como ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas, que ayudan a mantener un pH vaginal ácido e inhiben el crecimiento de patógenos. Además, algunos estudios sugieren que ciertas cepas pueden influir en la regulación del sistema inmune, favoreciendo el equilibrio entre células inflamatorias y reguladoras, pudiendo contribuir a un entorno más favorable para la implantación embrionaria. En el ámbito clínico, el uso de probióticos basados en cepas específicas de *Lactobacillus*, como *L. crispatus*, ha mostrado beneficios en la restauración de la microbiota vaginal luego de procedimientos ginecológicos, así como en la reducción de recurrencias de infecciones urogenitales tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. No obstante, a pesar de los resultados prometedores, el uso generalizado de estos probióticos aún requiere de estudios clínicos bien diseñados, que

definan con precisión qué cepas utilizar, en qué dosis, durante cuánto tiempo y en qué poblaciones específicas pueden esperarse los mayores beneficios clínicos⁵¹.

La investigación sobre los efectos inmunomoduladores de los probióticos tiene efectos positivos o neutros en relación con las enfermedades no transmisibles y algunos de sus factores de riesgo, siendo fundamental realizar una evaluación cuidadosa de las cepas, las dosis y la duración del tratamiento para facilitar la interpretación adecuada de los resultados en estudios futuros. Por consiguiente, se requieren más investigaciones respecto a los mecanismos de acción de los probióticos y su efecto sobre los marcadores inflamatorios⁵²⁻⁵⁵.

Entre los probióticos orales y vaginales que se encuentran actualmente en el mercado destacan *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. reuteri* y *L. rhamnosus*. Utilizar probióticos para colonizar y desplazar bacterias disbióticas podría ayudar a restaurar la microbiota, superando algunos efectos adversos del tratamiento antibiótico, como la resistencia, las infecciones recurrentes pos tratamiento y la eliminación de la flora endógena, contribuyendo a mejorar tasas de implantación embrionaria.

Si bien no se puede garantizar la efectividad de los probióticos por sí solos para revertir la vaginosis bacteriana y otras infecciones del tracto reproductivo, una estrategia de dos fases—primero con antibióticos y luego con probióticos vaginales—podría ser beneficiosa para erradicar las bacterias y repoblar el sistema reproductor con cepas de *Lactobacillus*^{56,57}. El error de asumir que toda inflamación implica una infección ha llevado al uso indiscriminado de antibióticos, favoreciendo un desequilibrio aún mayor de la microbiota. Dado que no todas las vulvovaginitis o endometritis son de etiología infecciosa, se impone la necesidad de un enfoque diagnóstico y terapéutico integral que contemple no sólo la presencia de patógenos sino también el equilibrio inmunológico y microbiano como determinantes de salud ginecológica.

Alimentación

La alimentación está profundamente influenciada por factores socioculturales, y muchas veces también por la falta de autocuidado y de estrategias preventivas promovidas desde los equipos de salud. En la práctica médica, es común priorizar la resolución de la enfermedad

como un hecho instalado, ya que históricamente esta ha sido la forma predominante de enseñanza y abordaje clínico⁵⁸. Sin embargo, intervenir desde la prevención y abordar las causas subyacentes permite evitar la aparición o progresión de muchas enfermedades. Educar a la población en este sentido constituye uno de los pilares fundamentales de un enfoque moderno y respaldado por la evidencia científica.

Diversos factores como la nutrición, la actividad física, el estrés crónico, los niveles de cortisol y la exposición a disruptores endocrinos pueden modular la expresión génica. Por ello, no existe un único modelo alimentario universal: el potencial genético de cada individuo dependerá en gran medida de las condiciones del entorno y de las decisiones que se tomen para favorecerlo⁵⁹.

En los últimos años, el papel de la alimentación y, en particular, el impacto sobre la microbiota intestinal, ha emergido como un elemento clave en la modulación de la salud reproductiva. La microbiota intestinal cumple funciones esenciales en la homeostasis inmunológica, la síntesis de micronutrientes y la regulación del estado inflamatorio sistémico. Su desequilibrio, o disbiosis, se ha asociado a disfunción ovulatoria, inflamación crónica de bajo grado, resistencia a la insulina y trastornos reproductivos como el SOP y la EDT. La evidencia sugiere que dietas proinflamatorias y ricas en ultraprocesados -características de la dieta occidental- pueden inducir alteraciones en la composición microbiana, reduciendo la diversidad y favoreciendo el sobrecrecimiento de cepas patógenas. Por el contrario, una alimentación rica en fibras, polifenoles, ácidos grasos omega-3 y compuestos antioxidantes, se asocia con una microbiota más diversa y estable, con predominio de cepas beneficiosas y un perfil inmunológico más regulado, lo que podría traducirse en mejores resultados en reproducción asistida. Desde una perspectiva clínica, se recomienda priorizar el consumo de alimentos frescos, con un adecuado aporte de fibras solubles presentes en frutas, vegetales, legumbres y semillas, las cuales actúan como prebióticos naturales favoreciendo la proliferación de bacterias intestinales beneficiosas. Deben evitarse los picos de glucemia y los alimentos ultraprocesados, responsables de alterar la permeabilidad intestinal e inducir un estado inflamatorio de bajo grado. En mujeres con disbiosis

confirmada, condiciones inflamatorias como la EDT o síndromes metabólicos como el SOP -condiciones que anteriormente eran tratadas de forma predominante con abordajes quirúrgicos o farmacológicos- la suplementación con cepas específicas de probióticos clínicamente validadas puede ser una herramienta terapéutica útil. El aporte de micronutrientes esenciales como ácido fólico, vitaminas del complejo B, vitamina D, zinc y selenio, contribuyen en el proceso de ovulación, la metilación del ADN y receptividad endometrial^{59,60}.

La variabilidad en la respuesta clínica y en la tolerancia alimentaria entre individuos sugiere que no existe un modelo nutricional único. Algunas personas experimentan mejoras clínicas al adoptar esquemas específicos como la alimentación cetogénica, hipofermentativa, sin gluten, sin lácteos, baja en histamina, o mediante la incorporación de estrategias como el ayuno intermitente o los períodos de reposo digestivo. Estas intervenciones no deben considerarse excluyentes ni universales, sino adaptables en función de las características clínicas de cada paciente. En este sentido, la identificación de posibles intolerancias alimentarias mediante herramientas diagnósticas específicas puede contribuir a una planificación nutricional más precisa.

Estos hallazgos han motivado una creciente exploración del rol de la nutrición personalizada dentro del abordaje integral de diversas patologías, particularmente en el contexto de la medicina funcional y reproductiva.

DISCUSIÓN

La inflamación crónica de bajo grado emerge como un factor relevante en pacientes subfértiles, incluso en aquellos casos clasificados como ESCA. Su identificación, en particular a través de la evaluación de biomarcadores inflamatorios y del reconocimiento de cuadros de disbiosis intestinal, no sólo podría facilitar el diagnóstico sino también guiar intervenciones clínicas más eficaces.

La microbiota humana constituye un ecosistema complejo y específico en cada región del cuerpo, por lo que limitar el análisis al microbioma vaginal o endometrial resulta insuficiente. El abordaje integral de la microbiota, incluyendo el eje intestino-reproducción, ofrece una visión más completa de los factores que pueden afectar la fertilidad.

Las estrategias clínicas para reducir la inflamación son diversas y eficaces en contextos clínicos seleccionados. Entre ellas se incluyen modificaciones en el estilo de vida, como adquirir una alimentación antiinflamatoria, basada en el consumo de frutas, verduras, granos enteros y grasas saludables, junto con la reducción de azúcares añadidos, harinas refinadas y ultraprocesados. La suplementación nutricional personalizada - incluyendo vitaminas, antioxidantes, prebióticos y probióticos, ácidos grasos omega-3, minerales y aminoácidos- también juega un papel importante en la restauración del equilibrio intestinal y la reducción de la inflamación sistémica.

Es importante considerar que la inflamación crónica acelera el envejecimiento celular, lo cual impactaría negativamente tanto en la calidad de los gametos como en los procesos de implantación y desarrollo adecuado del embarazo.

Considerando además que las terapias inmunomoduladoras pueden optimizar los resultados reproductivos en subgrupos seleccionados, es esencial que los

profesionales de la salud, reconozcan a la inflamación crónica de bajo grado como un elemento clave en la evaluación y tratamiento de la infertilidad, en un enfoque multidisciplinario. De esta forma no sólo se tratan los síntomas físicos sino que también contribuye a la salud emocional y psicológica de los pacientes.

En resumen, integrar el abordaje de la inflamación con herramientas provenientes de la psiconeuroinmunoendocrinología y la nutrición antiinflamatoria desde una medicina funcional y personalizada, no sólo amplía las posibilidades terapéuticas, sino que también promueve una visión holística e interdisciplinaria de la salud reproductiva.

Mirar personas no es leer resultados; acompañarlas no se reduce a solicitar estudios, estimular ovarios o recomendar complejos vitamínicos ante un factor masculino. Reconocer la complejidad de cada historia, la carga emocional de cada búsqueda y la necesidad de una medicina que escuche, integre y comprenda, en un contexto donde la evidencia crece, nos obliga a replantear nuestra capacidad de ver más allá y actuar con humanidad.

Referencias Bibliográficas

- The Unexplained Infertility guideline group, Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, *et al.* Evidence-based guideline: Unexplained Infertility [Internet]. 2023. ESHRE. Disponible en: <https://www.eshre.eu/guideline/UI>
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* 2020 Feb;113(2):305-322. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014. PMID: 32106976.
- Aghaeepour N, Ganio EA, Mcilwain D, Tsai AS, Tingle M, Van Gassen S *et al.* An immune clock of human pregnancy. *Science Immunology.* 2017;2(15).
- Huo Y, Xu Y, Wang J, Wang F, Liu Y, Zhang Y *et al.* Analysis of the serum reproductive system related autoantibodies of infertility patients in Tianjin region of China. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Aug 15;8(8):14048-53. PMID: 26550366; PMCID: PMC4613051.
- Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, Young SL, Fazleabas AT. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Sep;72(3):262-9. Epub 2014 May 8. PMID: 24807109; PMCID: PMC4126872.
- González-Costa Maricarmen, González Alexander Ariel Padrón. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Rev Haban Cienc Méd.* 2019; 18(1): 30-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000100030&lng=es
- García-Sáenz MR, Ferreira-Hermosillo A, Lobaton-Ginsberg M. Citocinas proinflamatorias en el síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022 Aug 31;60(5):569-576. Spanish. PMID: 36049035; PMCID: PMC10396056.
- Gavrizi SZ, Arya S, Peck JD, Knudtson JF, Diamond MP, Wild RA, Hansen KR. High-sensitivity C-reactive protein levels and pregnancy outcomes in women with unexplained infertility after ovarian stimulation with intrauterine insemination in a multicenter trial. *F S Rep.* 2022;3(1):57-62. PMID: 35386508; PMCID: PMC8978106. doi: 10.1016/j.xfre.2022.01.001
- Ozgu-Erdinc A, Gozukara I, Kahyaoglu S, Yilmaz S, Yumusak O, Yilmaz N, Erkaya S, Engin-Ustun Y. ¿Hay algún papel de la interleucina-6 y la proteína C reactiva de alta sensibilidad en la predicción del éxito de la FIV/ICSI? Un estudio de cohorte prospectivo. *Biología Molecular Hormonal e Investigación Clínica.* 2022;43(1): 35-40. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2021-0039>
- Piekarska K, Dratwa M, Radwan P, Radwan M, Bogunia-Kubik K, Nowak I. Pro- and anti-inflammatory cytokines and growth factors in patients undergoing in vitro fertilization procedure treated with prednisone. *Front Immunol.* 2023 Sep 6;14:1250488. doi: 10.3389/fimmu.2023.1250488. PMID: 37744353; PMCID: PMC10511889.
- Luti S, Fiaschi T, Magherini F, Modesti PA, Piomboni P, Governini L, *et al.* Relationship between the metabolic and lipid profile in follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Mol Reprod Dev.* 2020; Sep; 87(9):986-997. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32885549
- Sun Z, Chang HM, Wang A, Song J, Zhang X, Guo J *et al.* Identification of potential metabolic biomarkers of polycystic ovary syndrome in follicular fluid by SWATH mass spectrometry. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019 Jun 11;17(1):45. PMID:

- 31186025; PMID: PMC6560878.
- 13 Chao de la Barca JM, Boueilh T, Simard G, Boucret L, Ferré-L'Hotellier V, Tessier L *et al.* Targeted metabolomics reveals reduced levels of polyunsaturated choline plasmalogens and a smaller dimethylarginine/arginine ratio in the follicular fluid of patients with a diminished ovarian reserve. *Human Reproduction*, 2017 32(11), 2269–2278
 - 14 Marianna S, Alessia P, Susan C, Francesca C, Angela S, Francesca C *et al.* Metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients. *Mol Biosyst.* 2017 Jun 1;13(6):1213-1222. doi: 10.1039/c7mb00181a. Epub 2017 May 5. Erratum in: *Mol Biosyst.* 2017 May 30;13(6):1246. doi: 10.1039/c7mb90021j. PMID: 28475193.
 - 15 Murgia F, Angioni S, D'Alterio MN, Pirarba S, Noto A, Santoru ML, *et al.* Metabolic Profile of Patients with Severe Endometriosis: a Prospective Experimental Study. *Reprod Sci*, 2021 Mar;28(3):728-735. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33174185; PMID: PMC7862197.
 - 16 Shehadeh A, Bruck-Haimson R, Saidenberg D, Zacharia A, Herzberg S, Ben-Meir A *et al.* A shift in follicular fluid from triacylglycerols to membrane lipids is associated with positive pregnancy outcome. *FASEB J.* 2019 Sep;33(9):10291-10299. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31219705.
 - 17 Lazzarino G, Pallisco R, Bilotta G, Listorti I, Mangione R, Saab MW, *et al.* Altered Follicular Fluid Metabolic Pattern Correlates with Female Infertility and Outcome Measures of In Vitro Fertilization. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 14;22(16):8735. PMID: 34445441; PMID: PMC8395780.
 - 18 The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*; 2012;486:207–214
 - 19 Tersigni C, D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Marana R, Valenza V, Masciullo V, *et al.* Recurrent pregnancy loss is associated to leaky gut: a novel pathogenic model of endometrium inflammation? *J Transl Med.* 2018 Apr 17;16(1):102. Erratum in: *J Transl Med.* 2019 Mar 15;17(1):83. PMID: 29665864; PMID: PMC5905157.
 - 20 Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* 2017 Feb;20(2):145-155. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28092661; PMID: PMC6960010.
 - 21 D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Pontecorvi A, Gratta M, Scambia G, Di Simone N. Endometrial microbes and microbiome: Recent insights on the inflammatory and immune “players” of the human endometrium. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Dec;80(6):e13065. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30375712.
 - 22 Irollo AM, Gangale MF, Tartaglione A, Criscuolo C, Aiello R, Stortini E, *et al.* Does probiotic and prebiotic treatment in ivf cycles of infertile women with intestinal dysbiosis, affect pregnancy rate? *Journal of the Siena Academy of Sciences*; 2018; 9.10.4081/jsas.2017.7883.
 - 23 Champer M, Wong AM, Champer J, Brito IL, Messer PW, Hou JY, *et al.* The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG.* 2018 Feb;125(3):309-315. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28278350.
 - 24 Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, *et al.* Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4680-7. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20534435; PMID: PMC3063603.
 - 25 Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol.* 2015 Mar 25;6:81. PMID: 25859220; PMID: PMC4373506.
 - 26 Cortés-Ortiz IA, Acosta-Altamirano G, Nambo-Venegas R, Pineda-Migranas JA, Ríos-Hernández OG, García-Moncada E, *et al.* Vaginal Dysbiosis in Infertility: A Comparative Analysis Between Women with Primary and Secondary Infertility. *Microorganisms.* 2025 Jan 17;13(1):188. doi: 10.3390/microorganisms13010188. PMID: 39858956; PMID: PMC11767898..
 - 27 Fogacci MF, da Silva Barbirato D, Rodrigues MO, da Silva Furtado Amaral C, Carvalho DP Periodontitis and Infertility: An Evidence-Based Review. *Glob J Fertil Res*, 2016(1):11-15
 - 28 Ruiz-Triviño J, Álvarez D, Cadavid J ÁP, Alvarez AM. From gut to placenta: understanding how the maternal microbiome models life-long conditions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Dec 15;14:1304727. doi: 10.3389/fendo.2023.1304727. PMID: 38161976; PMID: PMC10754986
 - 29 Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. *Am J Clin Nutr.* 2011; Dec; 94(6 Suppl):2000S-2005S. Epub 2011 May 4. PMID: 21543533.
 - 30 Gérard N, Caillaud M, Martoriati A, Goudet G, Lalmanach AC. The interleukin-1 system and female reproduction. *J Endocrinol.* 2004; Feb;180(2):203-12. PMID: 14765973.
 - 31 Vujisic S, Lepej SZ, Emedi I, Bauman R, Remenar A, Tiljak MK. Ovarian follicular concentration of IL-12, IL-15, IL-18 and p40 subunit of IL-12 and IL-23. *Hum Reprod.* 2006 Oct;21(10):2650-5. doi: 10.1093/humrep/del217. Epub 2006 Jun 13. PMID: 16772281.
 - 32 Brouillet S, Boursier G, Anav M, Du Boulet De La Boissière B, Gala A, Ferrieres-Hoa A, *et al.* C-reactive protein and ART outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2020 Sep 1;26(5):753-773. doi: 10.1093/humupd/dmaa012. PMID: 32469070.
 - 33 Kwak-Kim J, AlSubki L, Luu T, Ganieva U, Thees A, Dambaeva S, *et al.* The role of immunologic tests for subfertility in the clinical environment. *Fertil Steril.* 2022 Jun;117(6):1132-1143. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.009. Epub 2022 May 6. PMID: 35534290
 - 34 Ali SB, Jeelall Y, Pennell CE, Hart R, McLean-Tooke A, Lucas M. The role of immunological testing and intervention in reproductive medicine: A fertile collaboration? *Am J Reprod Immunol.* 2018 Mar;79(3). doi: 10.1111/aji.12784. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29154465.
 - 35 Diba-Bagtash F, Farshbaf-Khalili A, Ghasemzadeh A, Lotz L, Fattahi A, Shahnazi M, *et al.* Maternal C-reactive protein and in vitro fertilization (IVF) cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2020; Nov;37(11):2635-2641. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32803420; PMID: PMC7642050.
 - 36 Darenskaya MA, Belenkaya LV, Atalyan AV, Danusevich IN, Lazareva LM, Nadelyaeva YG, *et al.* Oxidative Stress Reactions in Women of Reproductive Age with Metabolic Syndrome. *Bull Exp Biol Med.* 2023; Mar;174(5):601-604. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37040040.
 - 37 Belenkaya LV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Sholokhov LF, Danusevich IN, Lazareva LM, *et al.* Metabolic Syndrome in Reproductive Age Women of Various Ethnic Groups. Neuroendocrine Status and Lipid Peroxidation System. *Bull Exp Biol Med.* 2024 Oct;177(6):705-710. Epub 2024 Oct 22. PMID: 39436574.

- 38 Şentürk R, Tola EN, Bozkurt M, Doğuç DK. The role of oxidant status on the etiopathogenesis of unexplained infertility and intracytoplasmic sperm injection – embryo transfer success: a case-control study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 2021;42(5):1312–1318
- 39 Singer M, Borg M, Ouburg S, Morré SA. The relation of the vaginal microbiota to early pregnancy development during in vitro fertilization treatment-A meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019; Apr;48(4):223-229. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30685426.
- 40 Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morré SA, de Jonge JD, *et al*. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Hum Reprod* 2019; Jun 4;34(6):1042-1054. Erratum in: *Hum Reprod*. 2019 Oct 2;34(10):2091-2092. PMID: 31119299.
- 41 Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, *et al*. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*. 2022; Jan 4;10(1):1. PMID: 34980280; PMCID: PMC8725275.
- 42 Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, *et al*. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;218(6):602.e1-602.e16. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29477653.
- 43 Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, *et al*. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; Dec;215(6):684-703. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27717732.
- 44 Di Giosia P, Stamerra CA, Giorgini P, Jamialahamdi T, Butler AE, Sahebkar A. The role of nutrition in inflammaging. *Ageing Res Rev*. 2022; May;77:101596. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35219904.
- 45 Huérfano T, Ortiz M. Tratamiento não farmacológico da síndrome ovariana. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2016;76 (Supl 1):S74-S75
- 46 Zaragoza-Martí A, Cabrera-González K, Martín-Manchado L, Moya-Yeste AM, Sánchez-Sansegundo M, Hurtado-Sánchez JA. La importancia de la alimentación en la prevención de la endometriosis: revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2024 Aug 29;41(4):906-915. Spanish. PMID: 38047410.
- 47 Corella D, Barragán R, Ordovás JM, Coltell Ó. Nutri-genética, nutrigénica y dieta mediterránea: una nueva visión para la gastronomía. *Nutr. Hosp*. [Internet]. 2018 [citado 2025 Mayo 03]; 35(spe4): 19-27. Disponible en: http://scielo.icsiii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000700004&lng=es. Epub 28-Sep-2020. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2120>.
- 48 ESHRE Add-ons working group, Lundin K, Bentzen JG, Bozdag G, Ebner T, Harper J, *et al*. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine, *Human Reproduction*. 2023; 38 (11) : 2062–2104, <https://doi.org/10.1093/humrep/dead184>
- 49 Cito G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME, *et al*. Vitamin D and male fertility: An updated review. *World J Mens Health*. 2019;37(2):123–37. doi:10.5534/wjmh.190021.40
- 50 Iliuta F, Pijoan JI, Lainz L, Exposito A, Matorras R. Women's vitamin D levels and IVF results: a systematic review of the literature and meta-analysis, considering three categories of vitamin status (replete, insufficient and deficient). *Hum Fertil (Camb)*. 2022 Apr;25(2):228-246. doi: 10.1080/14647273.2020.1807618. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32791871.
- 51 Shah AB, Baiseitova A, Zahoor M, Ahmad I, Ikram M, Bakhsh A, *et al*. Probiotic significance of Lactobacillus strains: a comprehensive review on health impacts, research gaps, and future prospects. *Gut Microbes*. 2024 Jan-Dec;16(1):2431643. doi: 10.1080/19490976.2024.2431643. Epub 2024 Nov 24. PMID: 39582101; PMCID: PMC11591481.
- 52 Kang HJ, Im SH. Probiotics as an Immune Modulator. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2015;61 Suppl:S103-5. PMID: 26598815.
- 53 Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(7):938-56. PMID: 24499072.
- 54 Márquez I, Macías Rosales A, Villegas Mendoza D, Guadalupe N, albuena Gregorio E. Microbiota y probióticos en pacientes con endometriosis. *Ginecología y obstetricia de México*; 2024;92(6),252-266. Epub 18 de septiembre de 2024. <https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9652>
- 55 Yousefi B, Eslami M, Ghasemian A, Kokhaei P, Salek Farrokhi A, Darabi N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *J Cell Physiol*. 2019 Jun;234(6):8008-8018. Epub 2018 Oct 14. PMID: 30317594.
- 56 Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, Trinchieri V, Mosca L, Perluigi M, *et al*. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*. 2009; Jan;15(1):67-74. Epub 2008 Nov 22. PMID: 19046169.
- 57 Bradshaw CS, Pirotta M, De Guingand D, Hocking JS, Morton AN, Garland SM, *et al*. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One*. 2012;7(4):e34540. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22509319; PMCID: PMC3317998.
- 58 Grieger JA, Grzeskowiak LE, Bianco-Miotto T, Jankovic-Karasoulos T, Moran LJ, Wilson RL, *et al*. Pre-pregnancy fast food and fruit intake is associated with time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2018 Jun;33(6):1063–1070. doi:10.1093/humrep/dey079.
- 59 Willis SK, Wise LA, Wesselink AK, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Tucker KL, *et al*. Glycemic load, dietary fiber, and added sugar and fecundability in 2 preconception cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(1):27–38. doi:10.1093/ajcn/nqz312.
- 60 Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Female fertility and the nutritional approach: the most essential aspects. *Adv Nutr*. 2021;12(6):2372–2386. doi:10.1093/advances/nmab068.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.