

## Reumatología reproductiva: impacto de las enfermedades reumáticas autoinmunes sobre la fertilidad y su manejo preconcepcional.

 Alejandro Teppa Garrán,<sup>1</sup>  Mercedes Zabaleta Lanz.<sup>2</sup>

### RESUMEN

*Las enfermedades reumáticas autoinmunes, son enfermedades sistémicas que afectan principalmente a mujeres en edad reproductiva. Las que mayor impacto presentan en la fertilidad y el embarazo son el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido, la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple y la tiroiditis de Hashimoto. Los autoanticuerpos que desarrollan estas enfermedades impactan negativamente la fertilidad, la implantación y el normal desarrollo de la placenta. Por tanto, es importante realizar una exhaustiva evaluación del riesgo preconcepcional personalizado en todas estas pacientes, lo que conduce a la reducción de los riesgos y a una optimización de la atención médica antes, durante y después del embarazo. Las siguientes recomendaciones han sido elaboradas con el objetivo de orientar el manejo de estas pacientes previo al embarazo y su manejo conjunto entre los especialistas implicados.*

**Palabras clave:** Infertilidad, Fertilización in vitro, Lupus eritematoso sistémico, Lupus, Enfermedades reumáticas autoinmunes, Enfermedad autoinmune, Síndrome antifosfolípidos.

### *Reproductive Rheumatology: impact of autoimmune rheumatics' diseases on fertility and preconception management*

### SUMMARY

*Autoimmune diseases are systemic diseases that mainly affect women of reproductive age. Those that have the most impact on fertility and pregnancy are systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and Hashimoto's thyroiditis. The autoantibodies developed by these diseases negatively affect fertility, implantation, and the normal development of the placenta. Therefore, it is important to carry out a thorough personalized preconception risk assessment in all these patients, to reduce risks and optimization of medical care before, during, and after pregnancy. The following recommendations have been developed to guide the management of these patients prior to pregnancy and their group management among all involved specialists.*

**Keywords:** Infertility, In vitro fertilization, Systemic lupus erythematosus, Lupus, Autoimmune rheumatic disease, Antiphospholipid syndrome.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA), son un grupo de trastornos que afectan el sistema inmune causando daño e inflamación en los tejidos, con predilección sobre las mujeres en edad reproductiva. Aunque, algunas de ellas tienden a mejorar durante el embarazo sin presentar complicaciones, existe fuerte evidencia que estas pacientes tienen mayor incidencia

de complicaciones maternas y fetales durante el embarazo, lo cual está asociado directamente al grado de actividad de su enfermedad de base. Históricamente, estas complicaciones perinatales graves llevaron a los médicos a desaconsejar el embarazo (1). Venturosamente, los avances en el conocimiento, tratamientos y el control prenatal multidisciplinario, mejoraron en gran medida los resultados perinatales (2). Ahora se sabe que muchos de los medicamentos inmunológicos son seguros durante el embarazo y se recomienda continuarlos, sobre todo considerando que el mayor riesgo procede de una ERA activa. No obstante, existen medicamentos formalmente contraindicados, como la ciclofosfamida (CyC), la talidomida, el metotrexate (MTX) y los anticoagulantes orales, por sus efectos teratogénicos. Por lo anterior, en

<sup>1</sup>Doctor en Ciencias Médicas. Coordinador de la Sección de Fertilidad de la SOGV. Policlínica Metropolitana, Caracas. Fertigenetics, Santa Paula. <sup>2</sup>MSc Inmunología. Medicina Interna. Directora del Instituto de Inmunología (IDI) "Dr Nicolás Bianco C.", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (UCV). Correo para correspondencia: ateppea@gmail.com

**Forma de citar este artículo:** Teppa A, Zabaleta M. Reumatología reproductiva: impacto de las enfermedades reumáticas autoinmunes sobre la fertilidad y su manejo preconcepcional. Rev Obstet Ginecol Venez. 2026; 86(1):125-142. DOI: 10.51288/00860115

el curso del periodo preconcepcional, es fundamental el control de la natalidad, para establecer el mejor momento en función de la actividad de la enfermedad materna y la necesidad de evitar la gestación debido al uso de fármacos teratógenos. Los meses previos a la búsqueda del embarazo son fundamentales para realizar el ajuste de las medicaciones acordes al embarazo, el control de la enfermedad y la mejora natural de la fertilidad, todo lo cual mejorará las posibilidades de una gravidez de menor riesgo y de bebé sano en casa, aunque siempre ese embarazo será catalogado como de alto riesgo obstétrico (ARO) (3). En los últimos años, la investigación médica en el campo de la reumatología y de la medicina reproductiva ha logrado grandes avances, mejorando la comprensión de estas enfermedades y optimizando su manejo, desarrollando medicamentos más seguros y efectivos, con cada vez mayor cantidad de mujeres en edad reproductiva con ERAI en remisión, que desean intentar en algún momento la búsqueda del embarazo (3). A raíz de este cambio de paradigma, donde el embarazo no está contraindicado, es importante dar mayor visibilidad al tema para informar y acompañar adecuadamente a las mujeres con ERAI que deseen quedar embarazadas. En el caso de una paciente infértil con ERAI conocida, bien controlada, en remisión durante los 6 meses previos, sin daños orgánicos, los procedimientos de reproducción asistida (RA), son muy seguros, permitiendo elaborar un plan de trabajo con estrategias para minimizar el riesgo de complicaciones trombóticas, el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), y el embarazo múltiple (EM), que podrían elevar el riesgo para este grupo de pacientes en caso de embarazo. Asimismo, estas patologías pueden impactar directamente la reserva ovárica (RO), la calidad de los óvulos y de los espermatozoides, así como las probabilidades de embarazo. Además, durante la fase de estimulación ovárica controlada (EOC), es necesario ampliar los cuidados preventivos con medicamentos adyuvantes y el estrecho control de los riesgos.

Las siguientes recomendaciones han sido elaboradas

con el objetivo de orientar el manejo de las pacientes con ERAI previo al embarazo, por parte de los profesionales implicados y mejorar su coordinación en el manejo conjunto interdisciplinario. En 2020, el Colegio Americano de Reumatología (ACR), publicó la guía para el manejo de la salud reproductiva en pacientes con ERAI, la cual, posiblemente, sea la primera directriz oficial sobre reumatología reproductiva (1,4).

## LA INFERTILIDAD

La infertilidad es una enfermedad que consiste en la imposibilidad de lograr el embarazo después de tener relaciones regulares durante 1 año, sin métodos anticonceptivos (5, 6). Es un problema de salud pública importante, observándose un aumento progresivo de su prevalencia por diversos factores, entre los que destacan la postergación del primer embarazo, la incorporación de la mujer al mundo laboral, los malos hábitos de salud general, las alteraciones en la calidad del semen y los cambios en la conducta sexual. En general, se estima que su prevalencia alcanza a un 15 % de las parejas, es decir, una de cada 6. Aproximadamente, el 30 % de los casos afecta a las mujeres; un 30 % a los hombres, en un 20 % de los casos, a ambos miembros de la pareja y, en alrededor 20 % de los casos son definidos como infertilidad de causa desconocida (7). En la población general, se estima que el 85 % de las parejas habrá concebido al cabo de un año de actividad sexual regular no protegida, aumentando la posibilidad acumulada a 90 % al cabo de 24 meses y a 93 % al cabo de 3 años (8). Por consiguiente, clásicamente se aconseja iniciar los estudios de infertilidad luego de tener 12 meses de relaciones regulares sin protección. Aunque distintos factores asociados pudieran ser indicativos de adelantar a los 6 meses, o inmediatamente, los estudios, tales como: la edad de la mujer mayor de 35 o 40 años, presencia de trastornos menstruales, enfermedad uterina, de las trompas de Falopio, endometriosis, cirugías pélvicas, enfermedades endocrinas, disfunción

sexual, enfermedades genéticas que predispongan a infertilidad, tratamientos gonadotóxicos como quimio- y radioterapia, necesidad de intervención médica, edad de la pareja masculina mayor de 40 años, antecedentes positivos de infertilidad o en casos donde se requiera el uso de gametos/embriones donados, sea de manera individual o en pareja (9, 10). Otro aspecto a tener en cuenta es la pérdida repetida de la gestación, definida como la pérdida de 2 o más embarazos antes de las 24 semanas, no necesariamente consecutivos, independientemente del intervalo entre ellos y su edad cronológica al momento del evento (11, 12). Por tanto, las pacientes con ERAI con deseos de embarazo requieren la referencia inmediata a un centro de RA.

La complejidad creciente en el enfoque de la infertilidad humana ha cuestionado la utilidad y la eficiencia de algunos procedimientos diagnósticos tradicionales, que hasta hace poco eran considerados básicos y, hasta cierto punto, rutinarios. Es importante destacar, que se prefiere evitar las pruebas innecesarias que demoren y encarezcan el proceso, así como confiar en la información recopilada en la historia clínica y, darle su justo puesto para individualizar, de forma acertada, la solicitud de ciertas pruebas especiales, de acuerdo con la medicina basada en la evidencia (13). El proceso natural de reproducción humana está influenciado por múltiples factores que pueden estar alterados y deben ser identificados para corregirlos y aumentar la posibilidad de lograr el embarazo, manejo que no siempre es fácil. Con este objetivo en mente, se han implementado diferentes estrategias, desde tratamientos médicos, quirúrgicos (histeroscopia y laparoscopia), técnicas de RA (TRA), de baja complejidad (relaciones dirigidas e inseminaciones), y de alta complejidad, como fertilización *in vitro* (FIV), inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), pruebas de selección espermática, diagnóstico genético preimplantacional, hasta la vitrificación de gametos/embriones, técnicas ampliamente disponibles en Venezuela en los centros de RA.

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las ERAI son enfermedades crónicas y potencialmente graves que tienen como denominador común la afección del tejido colágeno-vascular (14). La clave para su atención es el diagnóstico precoz y el estudio del posible compromiso de órganos como los riñones, pulmones y sistema nervioso central (SNC). De esta forma, se puede establecer el control y el tratamiento adecuado para evitar daño orgánico grave. Entre ellas, las que tienen mayor impacto sobre la fertilidad y el embarazo son: el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoidea (AR), el síndrome de Sjögren (SS), la tiroiditis de Hashimoto, las vasculitis y las miositis. Habitualmente, las ERAI se producen en personas con predisposición genética, susceptibilidad por polimorfismos en genes de microARN relacionados con la autoinmunidad y, con la asociación de otros factores epigenéticos (15). A continuación, se ampliarán detalles sobre algunas de ellas.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El embarazo en mujeres con LES se asocia a riesgos maternos y fetales, así que es mandatorio regular la actividad del LES previo a la gestación para prevenir la exacerbación de la enfermedad materna y reducir la aparición de las complicaciones más comunes: hipertensión arterial crónica (HTAC), nefritis lúpica (NL), síndrome antifosfolípido (SAF), preeclampsia (PE), restricción crecimiento intrauterino (RCIU), parto pretérmino (PP), abortos y muerte fetal (16).

El tratamiento preconcepcional se basa en la gravedad de sus manifestaciones clínicas. La primera línea de tratamiento es la administración de hidroxiclороquina (HCQ), inmunosupresores, glucocorticoides y MTX (17, 18). El ácido acetilsalicílico a bajas dosis tiene beneficios adicionales de reducir el riesgo de PE y en la institución se emplea desde el periodo preconcepcional en muchos casos que van a RA (19). Más reciente es la introducción de terapias biológicas que presentan

la ventaja de ser más selectivas, como los anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos producidos en el LES tienen la característica que actúan sobre componentes nucleares, que conducen a la creación de complejos inmunes circulantes, que se depositan en algunos órganos, dañando sus tejidos. Entre estos, cabe mencionar: la piel, articulaciones, pulmones, SNC y riñones, donde se puede producir proteinuria persistente con insuficiencia renal (20, 21). Con la aparición de la CyC, en 1970, y del micofenolato de mofetilo (MM), en 2000, junto con los corticoides, se convirtieron en los tratamientos más usados. En los últimos años han aparecido nuevos fármacos en ensayos clínicos aleatorizados fase III, como el belimumab, la voclosporina, el anifrolumab y el obinutuzumab (22). La NL y la afectación del SNC son las mayores complicaciones del LES. De este modo, el LES sin NL se trata típicamente con antipalúdicos, corticoides a dosis bajas y tratamiento sintomático, para controlar la inflamación sistémica crónica y mitigar el deterioro de la calidad de vida a largo plazo (18). Mientras, en caso de presentar NL, se prioriza el funcionalismo renal y la reducción de los brotes, mediante una inmunosupresión mayor. En resumen, la mayoría de las pacientes con LES controlado que desean el embarazo reciben HCQ, azatioprina y tacrolimus a dosis bajas (23).

## EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

El SAF, es una entidad autoinmune que se caracteriza por la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (AFL), tales como el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (AAC), y los anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I (anti $\beta$ 2GPI), que atacan por error los fosfolípidos de las membranas celulares, produciendo clínica de trombosis, inflamación, morbilidad obstétrica y otras complicaciones. El lupus secundario, así como la NL, se asocian sustancialmente con menor probabilidad de nacimiento vivo (16).

Los criterios guía para el diagnóstico y manejo de pacientes con SAF provienen del Consenso de

Sapporo, revisados en Sidney en 2006 (24). De manera conjunta, el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra las enfermedades reumáticas (ACR/EULAR), plantearon nuevos criterios en 2023 (25), más con fines de investigación que clínicos. Estos nuevos criterios, están organizados en 8 dominios, mejorando la precisión y la confiabilidad de la clasificación. Son 6 dominios relacionados con la clínica (tromboembolismo venoso macrovascular, trombosis arterial macrovascular, microvascular, obstétrico, válvulas cardíacas y hematológico), y 2 con el laboratorio (ensayos de coagulación funcional para el AL y ensayos de inmunoabsorción enzimática en fase sólida para anticuerpos IgG/IgM para AAC y anti $\beta$ 2GPI). En el laboratorio del Instituto de Inmunología (IDI), se usa para el diagnóstico valores moderadamente altos (40 - 70 UI), a altos (> 80 UI), determinados por ELISA; y el AL, confirmado con 2 técnicas adicionales. Los criterios asociados a problemas vasculoplacentarios tienen mayor grado de asociación con SAF, mientras que se disminuyó el peso de los criterios relacionados con pérdida gestacional recurrente (PGR). En general, los criterios de SAF son punto de debate, de hecho, muchos autores priorizan las PGR, al observar mayor relación causal con el SAF a medida que existe mayor cantidad de abortos consecutivos, recomendando iniciar los estudios con solamente 2 abortos menores de 10 semanas de gestación.

## ANTICUERPOS anti RO y anti LA

Los anticuerpos antiRo/SSA y antiLa/SSB, se presentan en pacientes con LES, SS, esclerodermia y AR (26). Están asociados con fotosensibilidad, eritema de la piel conocido como eritema cutáneo subagudo, vasculitis cutánea, enfermedad pulmonar intersticial y lupus neonatal (LN) (27). El LN es una enfermedad autoinmune transferida pasivamente de la madre al feto durante el embarazo. El mayor riesgo se presenta a partir de las 16-18 semanas, cuando el antígeno RO se hace presente en el corazón fetal. Las manifestaciones

clínicas incluyen eritema en la piel y diversos grados de bloqueo cardíaco, que habitualmente aumenta en embarazos posteriores (26). El manejo con HCQ desde el periodo preconcepcional tiene recomendación fuerte y da excelentes resultados. Reduce la inflamación, modula el sistema inmune, protege los órganos y, en general, limita los daños a largo plazo, pero requiere de una evaluación oftalmológica preconcepcional por su riesgo de retinopatía.

### **ARTRITIS REUMATOIDEA**

La AR es una ERAI caracterizada por sinovitis crónica erosiva persistente, con afectación sistémica en algunos casos y la presencia de autoanticuerpos, particularmente factor reumatoide y péptido citrulinado (28). Las pacientes con AR requieren planificar el embarazo en periodos de remisión (29). Las drogas antirreumáticas por excelencia son el MTX y los corticoides, asociados con los modernos agentes biológicos (30). La leflunomida, bloquea la síntesis de pirimidina y puede provocar malformaciones fetales, así que debe ser rotada a otros medicamentos en el periodo preconcepcional (23).

### **SÍNDROME DE SJÖGREN**

Es una ERAI que puede presentarse sola (primaria), o en el contexto de otra enfermedad del tejido conectivo como AR y LES (secundaria), caracterizada por presentar xerostomía y xeroftalmia. Puede afectar la fertilidad y el embarazo, con menor RO, notorio deterioro de la calidad oocitaria y de los embriones, con tasas menores de embarazo y nacido vivo en series de RA después de procedimientos de transferencia de embriones (31).

### **TIROIDITIS DE HASHIMOTO**

Estas pacientes presentan exposición autoinmune, disminución de la actividad de la glándula tiroidea y

compromiso de los ovarios, todo lo cual podría afectar la fertilidad, la función ovárica, aumentar el riesgo de abortos, de complicaciones materno-fetales, así como de alteraciones metabólicas y neuropsicológicas en el feto (32). Asimismo, estudios de metaanálisis sugieren que estas pacientes tienen mayor riesgo de RO disminuida debido al desarrollo de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (33). Indudablemente que recibir tratamiento con hormona tiroidea mejora sus resultados reproductivos e incrementa la posibilidad de nacido vivo sano (34).

### **ESTADIFICACIÓN DE RIESGOS POR INFERTILIDAD GENERAL**

Previo a cualquier tratamiento de RA, se realiza un manejo integral de la salud general de la pareja, que incluye la evaluación de los hábitos de salud, la indicación de nutrición de calidad que ayude a reducir la inflamación crónica y la mejora del microbioma (intestinal, vaginal y endometrial), la reducción del gluten, el ajuste del peso corporal y de la tiroidea, el control del estrés, el aporte de nutrientes adecuados (ácido fólico, vitamina D, omega 3, entre otros), la disminución de factores de riesgo general, el descarte de cáncer según indicaciones y edad (estudios de mamografía, citología, gastroscopia), la aplicación de vacunas y la rotación a medicamentos acordes al embarazo. Parte de este estudio de la pareja infértil, puede involucrar el contacto con otros especialistas para manejar y controlar enfermedades específicas. Es importante señalar que, la implantación de todas estas medidas mejora el estado de salud general de la paciente, su fertilidad natural y reduce los riesgos del futuro embarazo. Pero ostensiblemente, algunos casos requieren semanas o meses de ajustes antes de intentar el embarazo. Por tanto, es conveniente iniciar el contacto entre el reumatólogo/inmunólogo con el especialista en RA para avisar de los planes de fertilidad de la paciente y realizar un trabajo en conjunto, mientras se logra la remisión de la ERAI, a la par de la mejora de la fertilidad natural, lo cual

agilizará el proceso de ajuste preconcepcional. En la institución se insiste en referir a los centros de RA, aunque la ERAI no esté controlada al 100 %, para iniciar el trabajo en conjunto.

### **ESTADIFICACIÓN DE RIESGOS ESPECÍFICOS A LAS ERAI**

Ciertamente, con la mejora de la expectativa y calidad de vida de las pacientes con ERAI, el desarrollo de mejores tratamientos y de mayor seguridad, cada vez hay más pacientes con mejor control de su enfermedad y, como paso natural, con deseos reproductivos. En pacientes con brotes leves o moderados, se controla la enfermedad durante 6 meses, con medicación ya compatible con el embarazo, iniciando la búsqueda del mismo. Mientras en mujeres con brotes graves, tales como NL, hipertensión pulmonar, manifestaciones neuropsiquiátricas, vasculitis grave y otras lesiones orgánicas, requieren habitualmente de fármacos teratogénos como la CyC o el MM para su control inmune, que obligan a postergar la concepción en promedio de 6 a 12 meses o, indefinidamente, en caso de tener importante actividad de su ERAI o daño orgánico significativo (3).

### **LA INFERTILIDAD EN PACIENTES CON ERAI**

El embarazo implica una preocupación mayor en las pacientes con ERAI debido a una potencial menor fertilidad, mayor tasa de abortos, aprehensión por los eventuales efectos negativos que la enfermedad pueda tener sobre la gestante y su futuro bebe, el posible impacto teratogénico de las medicaciones que se usan regularmente y el conocimiento limitado de las alteraciones a largo plazo que pueden tener los medicamentos más novedosos del mercado (35). Indudablemente, las pacientes con ERAI tienen menos hijos de los esperados, porque conocen los riesgos gestacionales maternos y fetales, además de tener una preocupación natural sobre una posible transferencia genética a su descendencia. Estos factores llevan a

las pacientes a evitar el embarazo o a discontinuar tratamientos durante el mismo o la lactancia. Incluso, se asocia el miedo de sus médicos tratantes y su baja disposición para apoyarlas en la búsqueda del embarazo, porque el médico se verá forzado a salir de su zona de confort, debido a que una paciente suya, con una ERAI por fin estable, ahora transitará por un camino hacia una maternidad de ARO que requiere de nuevas medidas (36).

Las ERAI, sea por su actividad o por un daño previamente establecido, o sus tratamientos pueden afectar la fertilidad. Se ha reportado que algunas pacientes con ERAI presentan infertilidad, debido a brotes graves, daño renal o pulmonar y vasculitis (37). En pacientes con AR se ha observado menor tasa natalidad, mayor tiempo hasta lograr el embarazo y mayor uso de TRA, relacionados a la edad, la actividad inflamatoria y al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y prednisona (38). Las mujeres con ERAI tienen un riesgo mayor de insuficiencia ovárica, menor RO, mayor dificultad para lograr el embarazo, especialmente en aquellas pacientes que por motivos médicos o sociales deben postergar la maternidad para después de los 35 o 40 años, época de menor fertilidad natural. Concomitantemente, los anticuerpos presentes en estas pacientes pueden tener un papel relevante en la fertilización, implantación y normal desarrollo de la placenta, lo cual incrementa el riesgo de falla de implantación, abortos y riesgos durante el embarazo ya mencionados. Finalmente, Scime y cols. (39) señalan, en base a los hallazgos de su reciente estudio, la importancia de utilizar los tratamientos de fertilidad como una oportunidad para pesquisar a los pacientes con ERAI y monitorear signos tempranos de enfermedad. De este modo, las pacientes infértiles con fatiga persistente, dolor articular inexplicado y erupciones cutáneas, podrían dar indicios clave que requieran de una referencia a reumatología o inmunología, para una evaluación más profunda, por sospecha de una ERAI en etapa inicial no diagnosticada.

## AINES Y FERTILIDAD

Los AINES se asocian a un mayor tiempo hasta la concepción al reducir las prostaglandinas (PTG), de este modo, bloquean la ovulación, la fertilización y la implantación (40). A nivel ovárico, como la ruptura folicular es dependiente de PTG, vía ciclooxigenasa-2 y enzimas proteolíticas, el uso de los AINES puede bloquear la ovulación al quedar esta ruta afectada (41). A nivel endometrial, las PTG favorecen la decidualización, el incremento de las células NK uterinas regulatorias y el aumento del VEGF (*vascular endothelial growth factor*), que favorecen la permeabilidad vascular y la angiogénesis, en el sitio de implantación y ayudan a la implantación del embrión (42).

## ERAI Y VIDA SEXUAL

Una vida sexual activa es fundamental para lograr el embarazo. No obstante, más de la mitad de los pacientes con ERAI tienen dificultades en sus relaciones sexuales en algún momento (43). Por eso, el impacto de las ERAI sobre la salud sexual es un área de creciente interés y estudio. Las causas que deterioran la sexualidad son diversas. Pueden existir causas físicas, como dolor articular, fatiga, limitación funcional de las articulaciones, impotencia, reducción de la lubricación, desarrollo de úlceras genitales, entre otras (44). Así como causas psicológicas, como disminución de la autoestima y una imagen corporal negativa, depresión, ansiedad, sentimientos de culpa, frustración o tensión con la pareja. Así mismo, el efecto de algunos de los fármacos para controlar las ERAI puede perjudicar la sexualidad, al ocasionar menor libido en la mujer y disfunción sexual eréctil, en el hombre. En general, el dolor, la disfunción eréctil, la resequedad vaginal y la dificultad en ciertas posiciones pueden desembocar en una pérdida de interés y en la reducción del número y la calidad de las relaciones sexuales, que obviamente podría afectar la fertilidad y las posibilidades de embarazo (45). Lamentablemente,

este punto no suele abordarse frecuentemente en las consultas.

## CAUSAS COMUNES DE INFERTILIDAD GENERAL

Aparte de las causas mencionadas de subfertilidad relacionadas a las ERAI, existen causas comunes de infertilidad generales que pudieran presentarse en una paciente con ERAI, como a cualquier otra pareja (46). Entre estas causas se puede mencionar: la edad avanzada, la RO disminuida, las irregularidades menstruales, la endometriosis, la patología tubárica, el factor masculino, el SOPQ (síndrome de ovarios poliquísticos), la enfermedad celiaca y la hiperprolactinemia, entre otras (47). Por último, existen menores niveles de vitamina D en pacientes con LES, posiblemente por la enfermedad *per se* pero también podría estar relacionado a la protección UV que mantienen estas pacientes para evitar lesiones dérmicas (48). La vitamina D juega un papel fundamental en la fertilidad, por su papel regulatorio en el balance hormonal, asociado a su efecto inmunomodulador (49).

## LA HORMONA ANTIMÜLLERIANA Y ERAI

La hormona antimülleriana (HAM) es un excelente marcador de la RO que se ha evaluado también en mujeres con LES. En un estudio en el que se midieron los niveles en mujeres de población africana (50), se reportaron 68 mujeres con LES sin tratamiento previo con CyC, con valores promedio de HAM en 2,99 ng/ml. A su vez, 11 mujeres con LES, pero con historia de tratamiento con CyC, con valores de HAM promedio más bajos, en 1,17 ng/ml, y como grupo control, 83 mujeres sin LES con HAM promedio de 3,26 ng/ml. Otro estudio, con un número más grande de pacientes, aunque sin el grupo control sin LES, es el de Mok y cols. (51), quienes evaluaron niveles de HAM en pacientes con LES, expuestos o no a CyC. Ellos reportaron niveles promedio de HAM de 1,58 ng/ml

ajustados a la edad, en pacientes con CyC previo, comparado con 1,73 ng/ml, en el grupo de LES no expuesto a CyC. Igualmente, se han reportado menores niveles de HAM en pacientes con otras ERAI, como AR, enfermedad de Behcet y espondiloartritis (52).

### **CICLOFOSFAMIDA Y AGONISTAS GnRH**

La CyC es utilizada principalmente para tratar la NL y la enfermedad pulmonar intersticial. La quimioterapia induce daño ovárico a través de varios mecanismos: incremento de la apoptosis de los folículos primordiales, producción de mayor reclutamiento folicular y deterioro de la vascularización del estroma ovárico. Además, los cambios en los niveles de HAM se han sugerido como medida y reflejo del grado de esta toxicidad, siendo un marcador más precoz que otros señaladores usados como FSH e inhibina, en asociación a la edad del paciente (53). De este modo, a fin de disminuir la toxicidad por la CyC, se han usado diversas estrategias. Una tradicional supone el pretratamiento con aGnRH (10 a 14 días antes), que reduce el incremento inicial del *VEGF* y el reclutamiento folicular (54). Aunque hay otra opción más reciente, propuesta por Tamirou y cols. (55), quienes administraron CyC a dosis bajas (3 g de dosis acumulativa total), a diferencia del esquema tradicional (6 g dosis acumulativa total), logrando reducir la gonadotoxicidad sin afectar la eficacia del tratamiento, régimen conocido como Eurolupus. En su estudio inicial, trataron a 30 pacientes con CyC a dosis bajas, observando niveles de HAM promedio de 1,46 ng/ml, comparado con niveles de HAM de 0,83 ng/ml promedio, medido en 24 pacientes tratadas con el esquema tradicional de CyC a dosis mayores, mientras en un tercer grupo de pacientes con LES sin uso de CyC, la HAM promedio fue de 1,85 ng/ml.

### **RELACIÓN ERAI CON LA ENDOMETRIOSIS**

La endometriosis ha sido relacionada con diversas patologías autoinmunes debido a sus alteraciones

inmunológicas (56). Matorras y cols. (57), observaron que no existe mayor prevalencia de LES o SS en pacientes con endometriosis asintomática. No obstante, si se han detectado altos niveles de anticuerpos antinucleares (AAN) en pacientes con endometriosis (58). En un estudio en Taiwan, con 16 758 pacientes con endometriosis comparados con un número similar sin endometriosis, los autores demostraron mayor número de casos con endometriosis en la población con LES, estableciendo un riesgo relativo de 2,37 (59). Por su parte, Sinaii y cols. (60), en 3680 pacientes con endometriosis sintomática (dolor e infertilidad) en población americana, observaron mayor prevalencia de AR, SS y LES.

### **ASOCIACIÓN ERAI CON CAUSAS INFECCIOSAS DE INFERTILIDAD**

Los pacientes con ERAI tienen mayor riesgo de enfermedades infecciosas, conocida causa de infertilidad. Los principales determinantes de infección son: la propia actividad de la enfermedad, el daño de órganos, y la inevitable medicación inmunosupresora (61). Por otro lado, las infecciones también son reconocidos gatillos ambientales que pueden disparar el inicio del LES en pacientes con predisposición genética (62). Sobre este particular, se ha reportado mayor prevalencia de seropositividad a agentes infecciosos en pacientes con LES, lo cual pudiera relacionarse con mayor susceptibilidad a daño de la mucosa ciliar interna de las trompas de Falopio e infertilidad de causa tubárica (63).

### **LA INFERTILIDAD MASCULINA Y LAS ERAI**

Las ERAI afectan a las mujeres predominantemente, aunque pueden presentarse también en los hombres. En general, los varones tienen diferentes causas que impactan negativamente la calidad seminal y son causa de infertilidad masculina, debido a la edad, infecciones, estrés oxidativo, hábitos de salud general, causas genéticas, entre otros (64, 65). Y a su vez, las

ERAI pueden dañar la calidad del semen. Algunos tratamientos inmunosupresores como la CyC y la talidomida, pueden afectar directamente la calidad seminal de manera temporal o permanente, y tener efectos teratogénicos, dependiendo de la dosis, edad y la duración del tratamiento, por lo cual tienen indicación de evitar su uso mínimo los 3 meses previos al inicio de la búsqueda del embarazo. Otros medicamentos como HCQ, azathioprina, colchicina, inhibidores del factor de necrosis tumoral y de la calcineurina, entre otros, se deben mantener (4). Asimismo, la sulfasalazina puede ocasionar oligo/azoospermia (66). En este sentido, Scofield y cols. (67), encontraron una sorpresiva frecuencia, 14 veces mayor, de síndrome de Klinefelter en hombres con LES. Y de corta fecha, Sigo y cols. (68) analizaron los datos del Registro Noruego de Artritis, con énfasis en el número de hijos en hombres con AR, artritis psoriásica y espondiloartritis como indicadores de fertilidad masculina, observando una insospechada media de hijos superior en estos vs. la del grupo control sin estas afecciones.

### **IMPORTANCIA DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) EN PACIENTES CON ERAI**

Es conocido que la inmunosupresión crónica aumenta el riesgo de patologías malignas. Por tanto, las pacientes con ERAI en la consulta de fertilidad deben tener estudios actualizados correspondientes al área que compete a la especialidad, como citología, mamografía, así como cumplir el esquema de vacunación. En este sentido, esta población tiene altos beneficios con la vacunación contra VPH (69, 70). No obstante, otras vacunas, especialmente con virus vivos, deben ser evitadas en fases de inmunosupresión o cuando reciben agentes biológicos.

### **GUÍA BÁSICA DE ANTICONCEPTIVOS Y EFECTOS DEL ESTRADIOL**

Existe un predominio de ERAI en mujeres en edad

reproductiva, cuando los efectos sistémicos de los estrógenos predominan (71, 72). Estudios en modelos animales demuestran que los estrógenos exacerban las ERAI produciendo anticuerpos anti-ADN e inmunocomplejos circulantes (73). Existen guías muy claras sobre los anticonceptivos recomendados dependiendo de la enfermedad y comorbilidades (74). Pero en general, en aquellas con LES, AAF, títulos positivos de anticuerpos, antecedentes de trombosis o abortos por SAF, se prefiere evitar los estrógenos. Pacientes con medicación teratogénica, como CyC, MM, MTX y warfarina, deben recibir asesoramiento y referencia a ginecología. El MM puede reducir los niveles de estradiol y progesterona; por tanto, se recomienda considerar uso doble de anticonceptivos (4). Los anticonceptivos orales (ACO), de solo progestágeno son buena opción, pero a largo plazo son más efectivos los anticonceptivos de larga duración, como implantes subcutáneos o el DIU con progestágeno.

Los ACO son utilizados en muchos centros de RA para la planificación de los ciclos de FIV. En pacientes con ERAI y enfermedad inactiva o estable, sin títulos de AFL elevados, AL negativo, uso concomitante de medicación preventiva, sin otros factores de riesgo ni historia de complicaciones por el uso de estrógenos, se puede utilizar los ACO de solo progestinas o incluso combinados con estradiol a la menor dosis posible, por tiempo corto, 2 a 3 semanas, que es lo usual en la planificación de los ciclos de RA o esquemas con estradiol en fase lútea (75). Importante, existe una recomendación fuerte para los profesionales de la medicina para conversar regularmente sobre planificación familiar con sus pacientes con ERAI y todo lo que involucra. La salud sexual y reproductiva en estas pacientes es un tema complejo y crucial debido a la interacción del sistema inmunológico y los órganos reproductivos.

### **PLANIFICACIÓN PARA PROCEDIMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

Los tratamientos de fertilidad como la FIV, y la

criopreservación de óvulos, espermatozoides o embriones, son siempre opciones válidas si se desea un hijo biológico, pero no se ha logrado concebirlo de manera natural y el tiempo va pasando. Estos procedimientos son seguros para muchas personas con ERAI, pero cada lance hay que individualizarlo. Al igual que el caso de una pareja buscando embarazo natural, la sintomatología debe estar muy bien controlada por al menos 6 meses antes de la FIV. Lo ideal es que las pruebas de AFL sean negativas o bajas. Si tiene LES, AR, SS, o esclerodermia, también deben hacerse la prueba la prueba de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, por su asociación con LN. En caso de enfermedad leve a moderada, la mayoría de las pacientes es controlada con medicación compatible con el embarazo. No se recomienda el uso empírico de prednisona en pacientes con LES; por consiguiente, se sugiere el uso de HCQ con monitoreo continuo y tratar los brotes si aparecen. En caso de enfermedad grave, se suele requerir de medicaciones teratogénicas/inmunosupresoras para su control, así que la mayoría de las pacientes requiere meses para alcanzar la remisión y el control. Si no existe contraindicación, es fundamental no retrasar la referencia del paciente al centro de RA, así como realizar informes completos para estas unidades e implicarse en todo el proceso. Si el paciente está tomando warfarina o los nuevos anticoagulantes orales para prevenir los coágulos sanguíneos (rivaroxabán, apixabán, edoxabán), se debe cambiar a heparina de bajo peso molecular. Por tanto, cada reumatólogo/inmunólogo debe saber cómo funcionan y cómo se gestionan estas unidades en forma general a fin de remitir correctamente a la paciente (76).

### **REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD**

Las relaciones dirigidas y las inseminaciones artificiales son los procedimientos más comunes de RA de baja complejidad. Las primeras son excelentes para pacientes anovulatorias, jóvenes, con pareja masculina

sin alteraciones. Mientras las inseminaciones lo son para mujeres menores de 35 años, con factor masculino leve/moderado, infertilidad menor de 3 años y trompas permeables. Durante la inseminación, se coloca el semen previamente preparado, mediante un catéter, en la cavidad uterina. El semen puede provenir de la pareja o del banco del semen. Asimismo, para incrementar las posibilidades de embarazo se emplean diferentes medicaciones y hormonas, con la finalidad de lograr un desarrollo monofolicular, desencadenar la ovulación, programar el momento de la inseminación con la ovulación. Posteriormente, se indica siempre un suplemento de progesterona para la fase lútea (77). De esta forma se consigue aumentar las posibilidades de que el óvulo quede fertilizado (78). En el caso de las pacientes con ERAI, a fin de prevenir el desarrollo de SHEO y el EM, que elevarían adicionalmente el riesgo de complicaciones en el futuro embarazo de una paciente con ERAI, es fundamental realizar siempre el desarrollo monofolicular y cancelar el ciclo, en caso que se desarrollen 2 o más folículos (79). En este sentido, los medicamentos más usados para la EOC actualmente son el letrozol y las gonadotropinas (80). La continua vigilancia ecográfica es obligatoria en todos los casos y siempre realizada por médicos expertos en RA. Estos casos no deben ser manejados por ginecólogos con poca experiencia en fertilidad.

### **REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD**

El desarrollo de la FIV es avasallador en las últimas 2 décadas, optimizando los resultados y reduciendo el número de complicaciones. Las mejoras en los protocolos de EOC, medios de cultivo, tecnología, conocimientos, estandarización, experiencia, incremento de los casos, incubadoras, evolución del laboratorio de embriología, la mejor selección espermática, desarrollo de la vitrificación, la posibilidad de transferencia rutinaria de los embriones congelados y estudios genéticos con PGT-A (*Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies*), han incrementado

las tasas de embarazo, con reducción de los abortos, aumento de la tasa acumulativa de embarazo y una gran reducción significativa de las complicaciones, fundamentalmente SHEO y EM. La técnica de FIV consiste en 5 fases: 1) EOC, durante la cual la paciente recibe un esquema de gonadotropinas y otras hormonas para estimular más folículos y optimizar el proceso. Esta fase ha tenido una evolución constante desde hace 5 décadas, con esquemas cada vez mejores y más seguros, con estrategias excelentes para prevenir el SHEO; 2) la fase de punción aspiración ovárica ecoguiada en quirófano, bajo sedación, para obtener los óvulos; 3) capacitación espermática para tener los espermatozoides fisiológicos, con nuevas técnicas especiales de selección; 4) fase propiamente de fertilización en el laboratorio de embriología y desarrollo de los embriones, en casos seleccionados, hasta el estadio de blastocisto, que tiene mayores tasas de implantación; 5; fase de transferencia de los embriones, donde actualmente se transfieren 1 a 2 embriones como máximo. En general, las 2 principales complicaciones en la unidad se han reducido significativamente: SHEO y el EM. El SHEO es una complicación que se puede presentar durante la fase de EOC o a inicios del embarazo, provocado por niveles suprafisiológicos de estradiol, que pueden hacer que los ovarios se alarguen y favorezca la formación de ascitis, insuficiencia renal e incrementa el riesgo de trombosis (78). Todos los avances mencionados benefician directamente a todas las pacientes que van a RA, pero muy particularmente a las pacientes con ERAI, donde el SHEO y el EM deben ser evitados.

Para plantear las TRA es muy recomendable que la enfermedad esté inactiva, y hacerlo de forma individualizada, con una monitorización estrecha del paciente. Las pacientes deben tener 6 a 12 meses de enfermedad controlada sin brotes. Sin patologías que conduzca a mayor riesgo en el embarazo ya diagnosticadas y controladas, como sobrepeso y obesidad, sin hábitos tóxicos (cigarrillo, drogas, sedentarismo), con nutrición sana (aumentando

alimentos de calidad ricos en nutrientes), y con control de las diferentes enfermedades asociadas a su vez con medicaciones ya acordadas al embarazo (ejemplo: HTAC). Cabe mencionar, que analizar publicaciones en diferentes años muestran estadísticas diferentes y ayudan a cerrar falsas concepciones sobre la FIV. Diferentes estudios retrospectivos de alrededor del año 2000 (81, 82), muestran series de FIV en pacientes lúpicas con AFL, brotes frecuentes (hasta 25 % de los casos), elevada frecuencia de SHEO (13 %) y tasa alta de EM (incluso de triples), con pocos casos de tromboflebitis por el uso elevado de enoxaparina. Todo lo cual también implica mayor tasa de complicaciones durante el embarazo. Por su parte, Orquevaux y cols. (83) muestran otros datos para 2017, en su serie de 97 casos de FIV en mujeres con LES con manejo moderno en reumatología reproductiva, con 6 meses de remisión mínima, tratadas con aspirina (92 %), HCQ (72 %), esteroides (70 %), enoxaparina (62 %), azathioprina (3 %), reportando solo 4 casos de brotes, 4 de tromboembolismo, sin ningún caso de SHEO, con tasa de embarazo 28 % y solo 3 embarazos múltiples, ninguno triple. Es trascendental resaltar que los casos de brotes y tromboembolismo sucedieron en pacientes que suspendieron por su cuenta la medicación preventiva, lo que alerta a vigilar estrechamente la aplicación y el cumplimiento de todas las medicaciones indicadas durante todas las fases de la FIV. Incluso, es importante considerar que en fertilidad y reumatología/inmunología, se prepara a las pacientes durante semanas o meses antes del embarazo. Por eso, el conocimiento de los factores predisponentes para trombosis no relacionados con una ERAI, permite reducir aún más el desarrollo de la trombosis venosa y sus complicaciones, sin la necesidad de recurrir siempre a medicamentos antitrombosis. En este caso, la prevención se basa en medidas bastante simples, siendo altamente efectiva, por lo que se les debe asignar tanta o más importancia que al tratamiento de la enfermedad establecida ya descrito. Entre estos factores de riesgo a controlar, cabe mencionar: el sedentarismo, la obesidad, la HTAC, el tabaquismo,

la hiperhomocisteinemia, las mutaciones que causan trombofilia y el déficit de algunas proteínas naturales, las cuales deben ser identificadas y tratadas. En el contexto cuantitativo, el riesgo de tromboembolismo relacionado a FIV en la población general es de 0,08 % a 0,2 %, que incrementa a 1,7 % en caso de SHEO, y puede llegar a afectar hasta el 5 % de los ciclos, siendo los principales factores de riesgo la edad y las trombofilias heredadas (84). Por tanto, todas las pautas para reducir los riesgos de SHEO que se usan rutinariamente en todos los casos, involucran a su vez, la reducción simultánea de la probabilidad de tromboembolismo, como el uso de antagonistas de la GnRH, los inhibidores de la aromatasas que disminuyen los niveles de estradiol, el uso de la GnRH para realizar el *trigger* o disparo de la ovulación (substituyendo la hCG), así como la vitrificación de todos los embriones, omitiendo la transferencia en fresco (85, 86). Estas pautas van a reducir la incidencia de brotes, tromboembolismo y otras complicaciones durante la EOC, que benefician a la población general y son más esenciales en pacientes con ERAI. Agotadas todas las opciones, en RA también está la opción del embarazo surrogado en los casos debidamente seleccionados.

La terapia coadyuvante debe ser siempre considerada cuando está indicada (anticoagulante, corticosteroides e inmunosupresores). La terapia anticoagulante inicia desde el día 1 de la EOC, 40 - 60 mg y, debe ser suspendida y reanudada según las pautas usuales: enoxaparina hasta 24 - 36 horas antes de la punción aspiración ecoguiada de los folículos ováricos y reiniciada 6 a 12 horas después en pacientes estables, y mantener luego durante todo el embarazo y puerperio (4). Para casos con ERAI de bajo riesgo sin AFL, la anticoagulación no está recomendada universalmente, pero sí la medicación inmunológica, que ayuda a reducir la inflamación, el riesgo de trombosis *per se* y de brotes, especialmente con el uso de gonadotropinas (4). En caso de ciclos que van a criopreservación de todos los embriones, se puede mantener la

terapia anticoagulante oral, normalmente omitida por su riesgo teratógeno. En el supuesto de ciclos de embriones congelados, son preferibles los ciclos naturales. No obstante, en caso de ciclos artificiales, se recomienda el uso de estrógenos naturales con reconocida menor actividad procoagulante (72). Asimismo, la opción transdérmica es la primera opción al evitar el primer paso hepático, lo que influencia en menor medida los niveles de fibrinógeno (87). Para la fase lútea también se recomienda el uso de progesterona natural y las rutas vaginal y parenterales (subcutánea), evitando la vía oral.

Indudablemente, el periodo de mayor riesgo para las pacientes con ERAI es el embarazo (88), no el procedimiento de RA; por tanto, si existe contraindicación formal para el embarazo, el caso tampoco debe ir a RA y simplemente requiere más preparación. Es esencial que no haya hipertensión pulmonar, afectación renal ni ningún otro daño orgánico, ni títulos elevados de los anticuerpos, especialmente AFL y anti-Ro y anti-La. Las probabilidades de embarazo dependen de varios factores, pero el principal es la edad, lo que influye en la calidad de los óvulos y de los espermatozoides. Una vez que la paciente alcanza los 35 años, las probabilidades son menores. Por eso, se insiste en la referencia temprana a los centros de RA.

## **NUEVAS OPCIONES EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

Se puede preservar la fertilidad tanto en hombres como en mujeres, aunque no es garantía de embarazo futuro (89). En caso de mujeres, al reducir la calidad y la cantidad de sus óvulos con la edad, se aconseja al reumatólogo y médico de cabecera del paciente, referir antes de los 35 años. Aproximadamente el 60 % de los óvulos alrededor de los 35 años son euploides. Luego el porcentaje se reduce drásticamente: 30 % a los 40 años y 15 % a

los 42 años. Por consiguiente, es importante referir a tiempo. Para estos casos de baja RO, desde hace un tiempo se realiza un tratamiento muy novedoso que es la bioreactivación ovárica con exosomas y plasma rico en factores de crecimiento, lo cual incrementa el número de óvulos y permite intentar un caso de FIV con los propios óvulos de la paciente, antes de la opción de FIV con ovodonación, procedimiento mayoritario en mujeres mayores de 42 años (90). También está la opción de realizar el estudio genético de los embriones antes de transferirlos, así como congelarlos mediante vitrificación por tiempo indefinido. En caso de presentar factor masculino, existen diferentes opciones: ICSI, banco de semen, biopsia testicular, aspiración espermatozoides epidídimo y selección espermática mediante microfluidos para casos con alto porcentaje de fragmentación del ADN espermático (65,91).

## REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE EMERGENCIA

Los casos manejados como emergencia en RA implican manejo inmediato del caso, EOC inmediata y congelación de todos los óvulos/embriones, es decir, es una preservación de la fertilidad, previa a un tratamiento potencialmente gonadotóxico. Los casos más comunes son las pacientes oncológicas, pero también las pacientes con ERAI son candidatas para la preservación de la fertilidad en cualquier momento de su vida reproductiva (92). Para ello, se puede mantener la terapia inmunológica, incluso las biológicas. Solamente se evitan las gonadotóxicas como la CyC. En caso de requerir terapia anticoagulante, se puede mantener la vía oral. Estos casos no realizan la transferencia de los embriones en fresco y todos los óvulos o embriones se congelan para usar en el futuro. Para aumentar el número de óvulos disponibles, en casos de baja RO, es posible realizar dos EOC en el mismo ciclo menstrual, una en fase folicular y otra en fase lútea, procedimiento conocido como *DUO-stim* (93).

## CONCLUSIONES

Está bien establecido que las ERAI tienen clara preferencia por el sexo femenino y las edades de presentación coinciden generalmente con su etapa reproductiva. Las pautas generales del manejo de las pacientes con ERAI que van a RA son: prevenir EM y SHEO; asociar letrozol para reducir los niveles de estradiol; emplear bajas dosis de gonadotropinas; control con ecografía y cuantificar los niveles de estradiol y de progesterona; uso de antagonistas durante la EOC de alta complejidad y considerar los agonistas de GnRH para gatillar la ovulación o el uso de doble *trigger*.

Es significativo tener una evaluación preoperatoria actualizada con todos los especialistas necesarios, no solamente el cardiólogo, y mantener la terapia antirreumática y la prevención general. Siempre considerar la opción de la criopreservación y suspender la transferencia en fresco si no se alcanzan las condiciones de control riguroso previo al embarazo u ocurre una descompensación sorpresiva durante la fase de EOC o la punción. El manejo interdisciplinario es fundamental y la referencia a los centros de RA no se debe postergar.

**Los autores declaran no tener conflictos de interés.**

## REFERENCIAS

1. Andreoli L, Gerardi M, Gerosa M, Rozza D, Crisafulli F, Erra R, *et al.* Management of pregnancy in autoimmune rheumatic diseases: maternal disease course, gestational and neonatal outcomes and use of medications in the prospective. Italian P-RHEUM it study. RMD Open.2024;10(2):e004091. DOI: 10.1136/rmdopen-2024-004091.
2. Pastore D, Costa M, Surita F. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: the challenge of improving antenatal care and outcomes. Lupus.2019;28(12):1417-1426. DOI: 10.1177/0961203319877247.

3. Andreoli L, Bertias G, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, *et al.* EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476-485. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209770.
4. Sammaritano L, Bermas B, Chakravarty E, Chambers C, Clowse M, Lockshin M, *et al.* American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):461-488. DOI: 10.1002/acr.24130.
5. Zegers-Hochschild F, Adamson G, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, *et al.* The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Hum Reprod.*2017;32(9): 1786-1801. DOI: 10.1093/humrep/dex234.
6. Duffy J, Bhattacharya S, Bofill M, Collura B, Curtis C, Evers J, *et al.* Standardizing definitions and reporting guidelines for the infertility core outcome set: an international consensus development study. *Hum Reprod.*2020;35(12):2735-2745. DOI: 10.1093/humrep/deaa243.
7. te Velde E, Eijkemans R, Habbema H. Variation in couple fecundity and time to pregnancy an essential concept in human reproduction. *Lancet.* 2000;355(9219):1928-1929. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02320-5.
8. Maruani P, Schwartz D. Sterility and fecundability estimation. *J Theor Biol.* 1983;105(2):211-219. DOI: 10.1016/s0022-5193(83)80003-4.
9. American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021; 116(5):1255-1265. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.038.
10. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol.*2019;133(6):e377-e384. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003271.
11. American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.*2020;113(3):533-535. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.025.
12. Bender Atik R, Christiansen O, Elson J, Kolte A, Lewis S, Middeldorp S, *et al.* ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(1):hoad002. DOI: 10.1093/hropen/hoad002.
13. Teppa Garran AD, Terán José. Conceptos básicos sobre la regulación psicoimmunoneuroendocrina y vascular del ciclo menstrual. *Reprod Hum [Internet].* 2003 [consultado 30 de junio de 2025];7:13-28. <https://files.sld.cu/endocrinologia/files/2010/05/ciclo-menstrual-e-hipofisis1.pdf>
14. Peña C, Magnelli A Enfermedades reumáticas asociadas al embarazo. En: Magnelli A, Ed. *Obstetricia y Ginecología Contemporánea. Soluciones Gráficas: Caracas; 2000. p.549-562.*
15. Alemán-Ávila I, Jiménez Morales M, Ramírez-Bello J. MicroRNA en enfermedades autoinmunes. *Gac Med Mex.*2019;155:63-71. DOI: 10.24875/GMM.18003591.
16. Wind M, Fierro J, Bloemenkamp K, de Leeuw K, Lely A T, Limper M, *et al.* Pregnancy outcome predictors in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Rheumatol.*2024;6(10):e667-e683. DOI:10.1016/S2665-9913(24)00160-7.
17. Lacerdo R, Scheinberg I, Morton A, Formiga M, Soares D, Guimarães M, *et al.* Use of rituximab as a treatment for systemic lupus erythematosus: retrospective review. *Einstein (Sao Paulo).*2014;12:36-41. DOI: 10.1590/s1679-45082014ao2706.
18. Martinez G, Zabaleta M, Di Giulio C, Charris J, Mijares M. The Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Immune Regulation and Diseases. *Curr Pharm Des.* 2020;26(35):4467-4485. DOI: 10.2174/1381612826666200707132920.
19. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.*2018;132(1):e44-e52. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002708.
20. Zabaleta Lanz M, Vargas Arenas R, Tápanes F, Daboin I, Atahualpa Pinto J, Bianco N. Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.*2003;12(1):26-30. DOI: 10.1191/0961203303lu259oa.
21. Zabaleta Lanz M, Muñoz L, Tapanes F, Vargas Arenas R, Daboin I, Barrios Y, *et al.* Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15(12):845-51. DOI: 10.1177/0961203306070002.
22. Rossi G, Vaglio A. New Treatment Regimens, New Drugs, and New Treatment Goals for Lupus Nephritis. *J Clin Med.* 2025;14(2): 584. DOI: 10.3390/jcm14020584.
23. Rüegg L, Pluma A, Hamroun S, Cecchi I, Perez-Garcia L, Anderson P, *et al.* EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(6):910-926. DOI: 10.1016/j.ard.2025.02.023.
24. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.*2006;4(2):295-306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.

25. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo M, *et al.* The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.*2023;75(10):1687-1702. DOI: 10.1002/art.42624.
26. Derdulska J, Rudnicka L, Szykut-Badaczewska A, Mehrholz D, Nowicki R, Barańska-Rybak W, *et al.* Neonatal lupus erythematosus - practical guidelines. *J Perinat Med.*2021;49(5):529-538. DOI: 10.1515/jpm-2020-0543.
27. Salomonsson S, Dörner T, Theander E, Bremme K, Larsson P, Wahren-Herlenius M. A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis Rheum.*2002;46(5):1233-41. DOI: 10.1002/art.10232.
28. Fraenkel L, Bathon J, England B, St Clair E, Arayssi T, Carandang K, *et al.* 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.*2021;73(7):1108-1123. DOI: 10.1002/art.41752.
29. Marcy D, Zell J, Demoruelle M. Rheumatoid Arthritis and Pregnancy: Managing Disease Activity and Fertility Concerns. *Semin Reprod Med.* 2024;42(3):169-177. DOI: 10.1055/s-0044-1790255.
30. Singh JA. Treatment Guidelines in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.*2022;48(3):679-689. DOI: 10.1016/j.rdc.2022.03.005.
31. Mao R, Zhu L, Long R, Zhou J, Wang X, Wang M, *et al.* A new insight on evaluation of the fertility and pregnancy outcome in patients with primary Sjögren syndrome: a propensity score matched study in multi-IVF centers. *Reprod Biol Endocrinol.*2024;22(1):57-67. DOI: 10.1186/s12958-024-01228-4.
32. Bogović Crnčić T, Giroto N, Ilić Tomaš M, Krištofić I, Klobučar S, Batičić L, *et al.* Innate Immunity in Autoimmune Thyroid Disease during Pregnancy. *Int J Mol Sci.*2023;24(20):15442. DOI: 10.3390/ijms242015442.
33. Li F, Lu H, Huang H, Wang Y, Zhang X, Xinyun Q, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the association between Hashimoto's thyroiditis and ovarian reserve. *Int Immunopharmacol.*2022;108:108670. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108670.
34. Myneni R, Chawla H, Grewa, A, Vivekanandan G, Ndakotsu A, Abubacker A, *et al.* Thyroxine Replacement for Subfertile Females With Subclinical Hypothyroidism and Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review. *Cureus.*2021;13(8):e16872. DOI: 10.7759/cureus.16872.
35. Clowse M, Chakravarty E, Costenbader K, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.*2012;64(5):668-74. DOI: 10.1002/acr.21593.
36. Manouchehri E, Larki M, Sahebari M. Exploring the understanding and experience of women with rheumatic diseases regarding fertility intention- a qualitative content analysis. *BMC Women's Health.*2024;24(1):124-130. DOI: 10.1186/s12905-024-02969-5.
37. Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology.*2008;47:S38-S41. DOI: 10.1093/rheumatology/ken156.
38. Jawaheer D, Zhu J, Nohr E, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1517-21. DOI: 10.1002/art.30327.
39. Scime N, Velez M, Choi M, Ray J, Boblitz A, Brown H. Association between infertility and incident onset of systemic autoimmune rheumatic disease after childbirth: a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2025;40(1):157-166. DOI: 10.1093/humrep/deae253.
40. Gaytan M, Morales C, Bellido C, Sánchez-Criado J, Gaytán F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and ovulation: Lessons from morphology. *Histol Histopathol.*2006;21:541-56. DOI: 10.14670/HH-21.541.
41. Hester K, Harper M, Duffy D. Oral administration of the cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor meloxicam blocks ovulation in non-human primates when administered to simulate emergency contraception. *Hum Reprod.* 2010;25(2):360-7. DOI: 10.1093/humrep/dep424.
42. Salleh N. Diverse roles of prostaglandins in blastocyst implantation. *Sci World J.* 2014;968141. DOI: 10.1155/2014/968141.
43. van Berlo W, van de Wiel H, Taal E, Rasker J, Weijmar Schult W, van Rijswijk M. Sexual functioning of people with rheumatoid arthritis: a multicenter study. *Clin Rheumatol.*2007;26(1):30-8. DOI: 10.1007/s10067-006-0216-3.
44. Abda E, Selim Z, Teleb S, Zaghira M, Fawzy M, Hamed S. Sexual Function in Females With Rheumatoid Arthritis: Relationship With Physical and Psychosocial States. *Arch Rheumatol.*2016; 31(3):239-247. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5838.

45. Romera M. Sexualidad y enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.*2018;14(3):125-126. DOI: 10.1016/j.reuma.2018.02.011.
46. Stamm B, Barbhaiya M, Siegel C, Lieber S, Lockshin M, Sammaritano L. Infertility in systemic lupus erythematosus: what rheumatologists need to know in a new age of assisted reproductive technology. *Lupus Sci Med.*2022; 9(1):e000840. DOI: 10.1136/lupus-2022-000840.
47. TeránDávilaJ, Teppa GarránAD. Macroadenoma prolactino secretante y tratamiento con cabergolina, caso clínico. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2003 [consultado 30 de junio de 2025]; 63:115-120. [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322003000200010](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322003000200010).
48. Islam M, Khandker S, Alam S, Kotyla P, Hassan R. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.*2019;18(11):102392. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102392.
49. Ota K, Dambaeva S, Han A, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod.*2014;29(2):208-19. DOI: 10.1093/humrep/det424.
50. Angley M, Spencer J, Lim S, Howards P. Anti-Müllerian hormone in African-American women with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.*2020;7:e000439. DOI:10.1136/lupus-2020-000439.
51. Mok C, Chan P, To C. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*2013;65(1):206-10. DOI: 10.1002/art.37719.
52. Henes M, Neunhoeffler E, Von Wolff M, Schmalzing M. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatology.*2015;54(9):1709-12. DOI: 10.1093/rheumatology/kev124.
53. Anderson R, Cameron D. Pretreatment serum anti-müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1336-43. DOI: 10.1210/jc.2010-2582.
54. Hasky N, Uri-Belapolsky S, Goldberg K, Miller I, Grossman H, Stemmer S, *et al.* Gonadotrophin-releasing hormone agonists for fertility preservation: unraveling the enigma? *Hum Reprod.*2015;30(5):1089-1101. DOI: 10.1093/humrep/dev037.
55. Tamirou F, Husson S, Gruson D, Debiève F, Lauwery, B, Houssiau F. Brief Report: The Euro-Lupus Low-Dose Intravenous Cyclophosphamide Regimen Does Not Impact the Ovarian Reserve, as Measured by Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone. *Arthritis Rheumatol.*2017;69(6):1267-1271. DOI: 10.1002/art.40079.
56. Kyama C, Debrock S, Mwenda J, D'Hooghe T. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.*2003;1:123-127. DOI: 10.1186/1477-7827-1-123.
57. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, Nieto A. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Lupus.*2007;16(9):736-740. DOI: 10.1177/0961203307081339.
58. Pasoto S, Abrao M, Viana V, Bueno C, Leon E, Bonfa E. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. *Am J Reprod Immunol.*2005;53(2):85-93. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2005.00252.x.
59. Fan Y, Leong P, Chiou J. Association between endometriosis and risk of systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.*2021;11(1):532. DOI: 10.1038/s41598-020-79954-z.
60. Sinaii N, Cleary S, Ballweg M, Nieman L, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2715-24. DOI: 10.1093/humrep/17.10.2715.
61. He J, Li Z. Dilemma of immunosuppression and infection risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.*2023; 62(S1):i22-i29. DOI: 10.1093/rheumatology/keac678.
62. Kunzler A, Tsokos G. Infections in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: The Contribution of Primary Immune Defects Versus Treatment-Induced Immunosuppression. *Eur J Rheumatol.* 2023;10(4):148-158. DOI: 10.5152/eurjrheum.2023.23068.
63. Berkun Y, Zandman-Goddard G, Barzilai O, Boaz M, Sherer Y, Larida B, *et al.* Infectious antibodies in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2009;18(13):1129-35. DOI: 10.1177/0961203309345729.
64. Marín R, Abad C, Deliana R, Delia I, Teppa-Garrán AD. Chapter Four - Biomarkers of oxidative stress and reproductive complications. In *Advances in Clinical Chemistry Makowski G, Editor. Elsevier; 2023:157-233.* DOI: 10.1016/bs.acc.2022.11.004.

REUMATOLOGÍA REPRODUCTIVA: IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES  
SOBRE LA FERTILIDAD Y SU MANEJO PRECONCEPCIONAL.

65. Teppa-Garrán AD, Palacios-Torres A. Current evaluation of male infertility. *Invest Clin* [Internet]. 2004 [consultado 30 de junio de 2025];45(4):355-70. Disponible en: [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332004000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332004000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
66. Emperiale V, Hajkhan A, Movasat C, Bohórquez G. Protocolo de tratamiento: embarazo y lupus eritematoso sistémico. *Medicine*. 2021;13(31):1783-1788. DOI: 10.1016/j.med.2021.04.006.
67. Scofield R, Bruner G, Namjou B, Kimberly R, Ramsey-Goldman R, Petri R, *et al.* Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum*.2008;58(8):2511-7. DOI: 10.1002/art.23701.
68. Sigo GD, Hauge S, Hedlan H, Wallenius M, Lauvsnes M, Salvesen KA, *et al.* Men with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis have more children an at an earlier age than matched controls: results of a nationwide cohort. *RMD Open*.2025;11(3):e005770. DOI: 10.1136/rmdopen-2025-005770.
69. Neha R, Subeesh V, Beulah E, Gouri N, Maheswari E. Postlicensure surveillance of human papillomavirus vaccine using the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2017. *Perspect Clin Res*.2020;11(1):24-30. DOI: 10.4103/picr.PICR\_140\_18.
70. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, *et al.* Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*.2013;32(9):1301-7. DOI: 10.1007/s10067-013-2266-7.
71. Oktem O, Yagmur H, Bengisu H, Urman H. Reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol*.2016;117:57-65. DOI: 10.1016/j.jri.2016.07.001.
72. Teppa Garran AD, Teran D. Nuevos aspectos bioquímicos y moleculares de la acción de los estrógenos. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2005 [consultado 30 de junio de 2025]; 73:436-442. Disponible en: <https://ginecologiyobstetricia.org.mx/articulo/nuevos-aspectos-bioquimicos-y-moleculares-de-la-accion-de-los-estrogenos>
73. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, *et al.* Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*.2004;13(9):635-8. DOI: 10.1191/0961203304lu1094oa.
74. FitzGerald J, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles A, *et al.* American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):879-895. DOI: 10.1002/art.41247.
75. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril*.2009;92(6):1803-10. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.033.
76. Martínez López J, García Vivar M, Cáliz L, Freire R, Galindo M, Hernandez MV, *et al.* Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes. *Reumatol Clin*. 2017;13(5):264-281. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.05.003.
77. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*.2009;15(3):265-77. DOI: 10.1093/humupd/dmp003.
78. Messinis I, Messinis C, Dafopoulos K. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(6):714-722. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.02.003.
79. Trakakis E, Loghi C, Laggas D, Simeonides G, Vaggopoulos V, Chrelias C, *et al.* Successful full-term pregnancies with assisted reproduction supported with prednisolone, acetylsalicylic acid and high progesterone doses in a lupus patient. *Clin Exp Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 [consultado 30 de junio de 2025];34(4):212-214. Disponible en: <https://storage.imrpess.com/journal/CEOG/34/4/pii/2007059/212-214.pdf>
80. Massarotti C, Fraire-Zamora J, Liperis G, Uraji J, Sharma K, Serdarogullari M, *et al.* Understanding and addressing unexplained infertility: from diagnosis to treatment. *Hum Reprod*.2024;39(5):1155-1159. DOI: 10.1093/humrep/deae054.
81. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin M. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*.2000;43(3):550-6. DOI: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<550::AID-ANR10>3.0.CO;2-Y.
82. Huong D. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheumatol*.2002;32(3):174-188. DOI: 10.1053/sarh.2002.37212.
83. Orquevaux P, Masseur A, Le Guern V, Gayet V, Vauthier D, Guettrot-Imbert G, *et al.* In Vitro Fertilization in 37 Women with Systemic Lupus Erythematosus or Antiphospholipid Syndrome: A Series of 97 Procedures. *J Rheumatol*.2017;44:613-618. DOI: 10.3899/jrheum.160462.

84. Chan W, Dixon M. The “ART” of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res.*2008;121(6):713-726. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.05.023.
85. Engmann L. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril.*2008;89(1):84-91. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.02.002.
86. Nelson S. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. *Thromb Res.*2013;131:S1-3. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)00023-6.
87. Schwartz J, Freeman J, Frishman W. Clinical pharmacology of estrogens: cardiovascular actions and cardioprotective benefits of replacement therapy in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol.*1995;35(3):314-29. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb04066.x.
88. Hernández A, Godoy S, Rodríguez L, Velásquez C, Campo M, Yassin L. Complicaciones maternas y perinatales en gestantes con lupus: Estudio de casos y controles. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2024;84:250-260. DOI: 10.51288/00840306
89. Henes M. Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy: experiences from the FertiPROTEKT network. *Lupus.*2012;21(9):953-958. DOI: 10.1177/0961203312442753.
90. Navarro C, Torrecillas P, Teppa Garrán A. Comparative analysis of the use of autologous exosomes and platelet-derived growth factors in women with premature ovarian insufficiency and infertility: A prospective, randomized, observational, analytical study. *Regen Ther.*2025;30:309-320. DOI: 10.1016/j.reth.2025.06.007.
91. Stavros S, Potiris A, Molopodi E, Mavrogiagni D, Zikhopoulos A, Louis K, *et al.* Sperm DNA Fragmentation: Unraveling Its Imperative Impact on Male Infertility Based on Recent Evidence. *Int J Mol Sci.*2024;25(18):10167. DOI: 10.3390/ijms251810167.
92. Elizur S. Fertility preservation treatment for young women with autoimmune diseases facing treatment with gonadotoxic agents. *Rheumatology (Oxford).*2008;47:1506-9. DOI: 10.1093/rheumatology/ken293.
93. Racca A, Rodriguez I, Garcia S, Arroyo G, Polysos N. Double versus single stimulation in young low prognosis patients followed by a fresh embryo transfer: a randomized controlled trial (DUOSTIM-fresh). *Hum Reprod.*2024;39:1548–1557. DOI: 10.1093/humrep/deae104.

Recibido 5 de julio de 2025  
Aprobado para publicación 30 de septiembre de 2025