

## **Estimulación de la ovulación en pacientes con lupus y síndrome antifosfolipídico primario**

### *Ovulation induction in patients with lupus and antiphospholipid syndrome*

Canedo E 1,2, Matorras R1, Ocerin II

1. Unidad de Reproducción Humana. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco. 2. Servicio de Ginecología. Hospital Arquitecto Marcide. El Ferrol

#### **Resumen**

*El pronóstico del lupus eritematoso sistémico ha mejorado mucho en las últimas décadas, y el embarazo, antes contraindicado, ahora se permite en la mayoría de las pacientes y se suelen obtener buenos resultados. En casos de esterilidad las mujeres con lupus se plantean la posibilidad de acceder a las técnicas de reproducción asistida. Pero existe poca información sobre la seguridad de estas técnicas en mujeres con lupus y síndrome antifosfolipídico ya que los niveles altos de estrógenos conseguidos en la estimulación/inducción de la ovulación pueden explicar la recurrencia de brotes en pacientes con enfermedad inactiva. Revisamos las complicaciones de la estimulación/inducción de la ovulación en mujeres con lupus y síndrome antifosfolipídico, así como el desarrollo del embarazo. Se concluye que si la enfermedad está bien controlada, y el embarazo no se encuentra contraindicado la estimulación / inducción de la ovulación parece comportar escasos riesgos.*

**Palabras clave:** Lupus. Estimulación. Inducción. Ovulación. Brote. Reproducción asistida

#### **Summary**

*The prognosis of systemic lupus erythematosus has improved during the last decades, and pregnancy, previously contraindicated, nowadays is allowed in a majority of patients with good results. Infertile women with lupus want to be admitted in programmes of assisted reproduction treatment. There is little information about the safety of these treatments in women with lupus and antiphospholipid syndrome, because high oestrogen level induced by ovulation-induction may developed lupus flare in pa-*

---

**Correspondencia :** Dr. Matorras  
María Diaz de Haro 7, 6 izda  
48013 Bilbao  
e-mail : rmatorras@hcr.u.osakidetza.net

*tients with prior inactive disease. This report examines complications in ovulation-induction and pregnancy outcomes in women with lupus and antiphospholipid syndrome. We concluded that in well controlled cases where pregnancy is not contraindicated, ovulation induction / stimulation seems to carry few risk.*

**Key words :** Lupus. Stimulation. Induction. Ovulation. Flare. Assisted reproduction

## INTRUDUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida en la que los tejidos y células son destruidos por autoanticuerpos dirigidos contra componentes del núcleo celular. Su curso es fluctuante, con remisiones y exacerbaciones.

En general los estrógenos promueven la enfermedad y la testosterona reduce la respuesta de los anticuerpos. Casi el 90% de los casos afectan a mujeres y su prevalencia en edad reproductiva es de 1/500. Es la enfermedad del colágeno que más coincide con la gestación, entre 1/1160 y 1/2952 embarazos (1).

En las últimas décadas su frecuencia se ha visto aumentada por el diagnóstico de formas leves de la enfermedad. A menudo el LES se diagnostica en el embarazo

Se admite que la fertilidad en mujeres con LES es normal, siendo la prevalencia de la esterilidad semejante a la de la población general (2). Sin embargo se han sugerido los siguientes argumentos que lo relacionan con una mayor prevalencia de esterilidad (3)

- a) es una enfermedad inflamatoria que se suele asociar a anovulación
- b) se ha visto hiperprolactinemia en LES activo
- c) los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y corticoides usados en su tratamiento también influyen sobre la ovulación
- d) el fallo ovárico prematuro es común en mujeres con nefritis lúpica tratada con ciclofosfamida, observándose en el 50% y en el 100% si son mayores de 30 años (4).

Para el diagnóstico de LES son precisos al menos 4 criterios de la Asociación Americana de Reumatología coincidentes o no en el tiempo (5):

- 1.-Eritema facial en alas de mariposa
- 2.-Lupus discoide
- 3.-Ulceras orales
- 4.-Artritis no erosiva de articulaciones periféricas
- 5.-Fotosensibilidad
- 6.-Pleuritis o pericarditis
- 7.-Alteración renal (proteinuria >0,5gr/día; cilindros)

8.-Alteración neurológica (psicosis, convulsiones)

9.-Alteraciones hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia < 4millones, linfopenia, trombopenia <100,000)

10.-Alteraciones inmunológicas (lúes +, LE+, anticuerpos anti Sm, anticuerpos anti DNA)

11.-Anticuerpos antinucleares

Respecto al embarazo en estudios prospectivos en embarazadas se observa exacerbación del LES en el 60% de los casos, la cual puede ser severa en el 10%. Un 7% se da en el postparto. No se ha visto aumento de mortalidad materna y muchas mujeres con LES no padecen problemas en el embarazo.

Las complicaciones fetales incluyen: aborto espontáneo (25%), muerte fetal y neonatal (6-10%), CIR (20%), prematuridad (20%), preeclampsia (20%) y lupus neonatal (infrecuente).

El resultado óptimo del embarazo se produce cuando la enfermedad está en remisión durante al menos 6 meses antes del embarazo, y la función renal es adecuada: (creatinina sérica <1,5 mgr/dl, aclaramiento de creatinina >6 ml/minuto, proteinuria < 3gr/día) (1). Si la embarazada presenta insuficiencia renal la mortalidad fetal alcanza el 50% y hasta el 80% si hay hipertensión arterial. Los anticuerpos antifosfolípido (aAFL) incrementan el riesgo fetal y de afectación renal. Los niveles bajos de complemento y los altos de anti-DNA son indicadores de la actividad de la enfermedad.

El síndrome antifosfolípido (SAFL) es un cuadro asociado a determinada patología vascular y obstétrica. Se debe a la presencia de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa. Estos anticuerpos son, entre otros, el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anti cardiolipina (aCL). Son del tipo IgG, IgM e IgA. Pueden estar presentes en personas sanas, sin enfermedad de base aparente, o asociados a: LES, artritis reumatoide, trombosis, co-rea, epilepsia, síndrome de Guillain-Barré, infarto agudo de miocardio en jóvenes, ingesta de fármacos.

Los efectos adversos en el embarazo son: vasculopatía decidual, infarto placentario, crecimiento intrauterino retardado, preeclampsia, abortos recurrentes,

muerte fetal sin causa aparente, cuadro puerperal similar a un brote lúpico, etc.

Para el diagnóstico de SAFL se precisan 1 criterio clínico y otro analítico de los que se exponen a continuación (6):

#### **Criterios clínicos:**

1.-*Trombosis vascular*: 1 ó más episodios en cualquier órgano, confirmado por estudios Doppler, de imagen o histopatológicos.

2.-*Morbilidad en el embarazo*

- a) 1 ó más pérdidas reproductiva > 10 sem.
- b) 1 ó más prematuros normales < 34 sem. por pre-eclampsia / eclampsia grave o insuficiencia placentaria.
- c) 3 ó más abortos inexplicables < 10 sem.

#### **Criterios analíticos:**

1.-Anticuerpos aCL (IgG y/o IgM) en títulos altos o medios en 2 determinaciones separadas al menos 6 semanas.

2.-AL en 2 ó más ocasiones separadas 6 semanas  
Sin embargo, desde el punto de vista clínico siguen siendo objeto de controversia las implicaciones clínicas y terapéuticas de la presencia aislada de anticuerpos antifosfolipídicos (7).

### **RIESGOS DE LA ESTIMULACIÓN DE LA OVULACIÓN EN LES Y SAFL**

Hemos visto que el LES y el SAFL tienen riesgo en el embarazo de trombosis, toxemia, brote lúpico, pérdidas fetales, prematuridad y lupus neonatal.

Existe controversia respecto a la influencia de la estimulación / inducción de la ovulación (EIO) en el LES y SAFL. Teóricamente, los altos niveles de estrógenos producidos por la EIO, con incrementos muy rápidos y de corta duración, podrían inducir trombosis o nuevos brotes en pacientes con LES o SAFL, o desencadenar una enfermedad autoinmune en mujeres susceptibles. En la bibliografía se dispone de muy poca información sobre la seguridad de las técnicas de reproducción asistida en estas mujeres.

Existen pocos datos bibliográficos respecto a la asociación LES y SAFL y la EIO. La mayoría corresponden a casos clínicos de complicaciones del embarazo en mujeres con LES y SAFL sometidas a EIO y algunos casos de mujeres sanas en las que la EIO desenmascaró enfermedades autoinmunes. No existe ningún estudio prospectivo de EIO en mujeres con

LES. Bruce y Laskin, refieren que en un estudio de 535 mujeres sanas sometidas a EIO con gonadotropinas, ninguna desarrolló LES (3). Ben-Chetrit y Ben-Chetrit, en cambio comunican 3 casos “desencadenados” por la EIO, pero sin hacer referencia al número total de mujeres o ciclos analizados (8),

El objetivo de esta revisión es analizar los riesgos de la EIO en mujeres con LES y SAFL y valorar el hipotético desencadenamiento por la EIO de la enfermedad en mujeres sanas.

En la literatura se describen brotes de LES en mujeres aparentemente sanas tras someterse a ciclos de EIO. Macut et al (9) describen el caso de una mujer de 34 años en la que los ciclos de EIO pudieron desencadenar varios cuadros compatibles con enfermedad autoinmune. Entre los 26 y 32 años se sometió a varios ciclos de EIO con clomifeno (CC) o HMG y HCG. Tuvo 3 pérdidas reproductivas a las 28, 8 y 10 semanas. Desarrolló diabetes insulínica dependiente, artritis migratoria y trombocitopenia hasta que fue diagnosticada de LES y SAFL a los 34 años.

Ben-Cherit y Ben-Cherit. (8) describen 3 casos de mujeres con esterilidad que tras la EIO desarrollaron LES. Ninguna presentaba clínica previa sugestiva de enfermedad del colágeno, excepto el fenómeno de Raynaud en una paciente.

Huong et al. (10-12) presentan 4 casos en los que la EIO exacerbó o indujo el LES en mujeres predisuestas, o favoreció los fenómenos trombóticos en caso de SAFL. En 3 de las pacientes se conocía LES previo. En 3 mujeres se desencadenaron brotes moderados semanas después de la EIO. La cuarta desarrolló trombosis en vena cava inferior y vena renal izda. Ninguna consiguió embarazo.

Casoli et al. (13) describen el caso de una mujer de 29 años, con LES inactivo pero que había precisado tratamiento con metrotexate (MTX). Tras el primer ciclo de EIO tuvo un brote leve, y no se logró gestación. Tras un segundo ciclo fue necesario hospitalizarla por insuficiencia renal aguda y mielopatía transversa falleciendo a consecuencia de un tromboembolismo pulmonar. En la Tabla 1, se describen esquemáticamente los trabajos que hacen referencia a casos en que se presentaron complicaciones presuntamente relacionadas con la EIO.

Huong et al.(10-12) hicieron una revisión retrospectiva de 21 mujeres de su centro, sometidas a 114 ciclos de EIO con o sin FIVTE. De ellas, 6 tenían LES, 3 SAFL, una lupus discoide, y 3 LES y SAFL, mientras que las 8 restantes no conocían enfermedad previa. En estas 8 últimas el diagnóstico (LES en 3 y SAFL en 5) se hizo a raíz de abortos espontáneos (n= 5), brote lúpico (n= 2) y tromboflebitis (n= 1). Se

**Tabla 1**

*Resumen de las publicaciones que refieren casos aislados ( sin describir la población de origen) en que aparecieron complicaciones presuntamente relacionadas con la estimulación/ inducción de la ovulación (modificada de Wechsler et al (2))*

Autor	Caso	Edad	Ciclos	Terapia	FIV	Enfermedad Previa	Tipo de brote	Anticuerpos aFL	Otros	Aparición	Embarazo
Macut	1	26-32		Clomifeno, HMG,HCG	no		Diabetes, artritis, trombocitopenia			2 años	3 pérdidas reproductivas
Huong	1	26	3	Triptorelina FSH, HMG	si	Lupus discoide	Artritis, alopecia, Rash malar	aCL VDRL+		días	No
	2	35	5	Leuprolide HMG	si	LES	Artritis,aCL mialgias	ANA	DNA C_	No	
	2	38	6	Leuprolide HMG	si	LES	Artritis, pericarditis	aCL DNA	ANA C_	10 días	No
	3	29	1	Leuprolide HMG	si	LES prednisona e hidroxicloroquina	Artritis,	aCL AL	ANA C_	3 sem	No
	4	27		HMG	no	(hxcq) Enf. mixta del tejido conectivo (prednison)	Neumonía bacteriana Trombosis vena renal	ANA	2 sem C_	no	
Casoli	1	29	1	analg GnRH HMG	si	LES (MTX, hxcq Prednisona)	Artritis, miositis	aCL	ANA DNA C_	1 mes	No
	1	29	2	analg GnRH, HMG	si	LES	Artritis, IR, mielopa transversa, TEP, muerte	ANA DNA C_	1 mes	NO	
Ben-Chetrit	1	31	6	CC, HCG	No	Raynaud	Rash malar, artritis		1 mes	No	
	2	42	10	HMG, HCG	No	No	Artritis, Alopecia			2 meses	No
	3	34	8	CC. HMG, HCG	No	No	Rash maculopapular			3 meses	No
	3	35	2	HMG, HCG	No	Lupus discoide (hxcq)	Glomerulonefritis HTA	ANA	22 sem	Si	aborto 20 sem

consiguieron 18 embarazos, con 9 nacidos vivos, 4 muertes fetales y 5 abortos. Hubo 5 mujeres que ocultaron intencionadamente su enfermedad, ninguna de las cuales logró gestación. La tasa de embarazo por ciclo fue de 15,78%

Guballa et al. (14) estudian retrospectivamente a 19 mujeres con LES, SAFL, o títulos altos de aCL, sometidas a técnicas de reproducción asistida, y estudian las complicaciones maternas y fetales. En los 68 ciclos de EIO/FIVTE, un 25% aumentó la actividad de su lupus y un 13% tuvieron hiperestimulación ovárica. Una paciente con SAFL desarrolló osteopenia a raíz de la profilaxis con heparina. Los brotes de lupus ocurrieron en el porcentaje esperado, 31% en LES y 10% en SAFL.

Las complicaciones del embarazo fueron toxemia, embarazo múltiple, brote lúpico, diabetes, y en el puerperio costochondritis, nefritis y depresión. Se lo-

garon 14 neonatos vivos, (el 50% pretérminos), 3 con lupus neonatal y 1 con estenosis pulmonar. El 38% de los neonatos tuvo complicaciones no relacionadas con la prematuridad. En estas tablas 2, 3 y 4 sacadas de su artículo se resumen sus resultados .

En total en la serie de Guballa et al (14) se obtiene un 32,35% embarazos por ciclo, siendo la tasa de neonatos vivos del 74% por paciente y del 21% por ciclo. Respecto al LES hubo un 71% de embarazos por paciente, y 31% por ciclo, siendo la tasa de neonatos vivos de 78% por paciente, y 56% por ciclo. Respecto al SAFL hubo un 34% embarazos por ciclo, y la tasa de RN vivos fue de 50% por paciente y 10,6% por ciclo.

En cuanto a las complicaciones relacionadas con la EIO (Tabla 3), entre las no relacionadas con el LES o SAFL se han comunicado las siguientes : osteopenia, úlceras bucales, infección por herpes simple, hi-

**Tabla 2**  
*Desenlace reproductivo y tratamiento ( tomado de Guballa et al (14))*

	Diagnóstico (num paciente)	Ciclo Tratamiento	Otros tratamientos	Nº de embarazos	Emb.> 20 sem	RN vivos
<b><u>SAFL</u></b>						
1	7	Leuprolide, HMG, FSH	AAS, heparina	4	1	1
2	1		AAS	1	1	1
3	3	Leuprolide, HMG,	Heparina, IG	1	1	1
4	1			1	1	1
5	6	Clomifeno, FSH, HMG	AAS,heparina, prednisona	2	1	1
6	17	Leuprolide, HMG, Clomifeno, FSH	AAS, heparina	3	0	0
7	6		AAS	1	0	0
8	2	HMG	AAS, heparina	1	0	0
9	1	Clomifeno	AAS,heparina, prednisona	1	0	0
10	3	Clomifeno, HMG	AAS	1	0	0
Total	47			16	5	5
<b><u>LES</u></b>						
11	2	Clomifeno		1	1	3
12	2	FSH, HMG	Prednisona	1	1	2
13	1	FSH		1	1	2
14	1	Clomifeno	Prednisona	1	1	1
15	1	Leuprolide, FSH	Prednisona,hdxcq, azatrioprina	1	1	1
16	6	Clomifeno, FSH		0		0
17	3		Prednisona	0		0
Total	16			5	5	9
<b><u>aCL</u></b>						
18	1	Leuprolide, HMG		1	1	0
19	4	Leuprolide, HMG, FSH		0		0
Total	5			1	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>68</b>			<b>22</b>	<b>11</b>	<b>14</b>

**Tabla 3**  
*Complicaciones maternas durante la EIO ( tomado de Guballa et al (14))*

Num Paciente	Diagnóstico previo	Complicación	Protocolo	Resultados
6	SAFL	Osteopenia	Leuprolide, clomifeno, Heparina	Aborto
11	LES, neurológico	Rash discoide, herpes * Úlceras *	Clomifeno	RN vivo
12	LES, nefritis	Hiperestimulación *	HMG	RN (maternidad surrogada)
15	LES, nefritis	Hiperestimulación * _ niveles de creatinina	Leuprolide, FSH	RN (maternidad surrogada)
16	LES	Artritis	Clomifeno	No
17	LES, nefritis	1°FIV: rash facial 2°FIV: miositis, alopecia vasculitis, rash		No (maternidad surrogada)

\* no atribuible a brote de LES o SAFL

**Tabla 4**  
*Complicaciones maternas durante embarazo y postparto( tomado de Guballa et al (14))*

NumPaciente	Diagnóstico previo	Complicaciones	Sem gestación
5	SAFL	Costocondritis	1 mes postparto
11	LES, neurológico	Embarazo triple, preeclampsia o nefritis lúpica	35
12	LES, nefritis	Embarazo gemelar Diabetes gestacional, atralgia, úlceras cutaneas Úlceras vasculíticas, rash Vasculitis cutánea Eritema periungueal HTA, proteinuria, hipocomplementemia, Cushing aclaramiento de creatinina <70ml/mto Preeclampsia, rotura prematura de membranas Endometritis, HTA, proteinuria, herpes cutaneo Glomeruloesclerosis focal (en biopsia renal) Vasculitis, alopecia, mialgia, sinovitis	10 11 13 18 23 31 1 sem postparto 2 sem postparto 9 sem postparto
18	aCL	Embarazo triple Hiperemesis gravídica Hemorragia debida a Mallory-Weis Incompetencia cervical y cerclaje Aborto espontaneo Suicidio secundario a depresión	13 16 13 21 2 meses postparto

perestimulación ovárica. Entre las relacionadas con el LES o SAFL se han descrito: artritis, "rash" facial, miositis, vasculitis de partes acras y alopecia. Tres de 7 pacientes con LES tuvieron manifestaciones debidas a un brote de LES, 2 mujeres con LES tuvieron síndrome de hiperestimulación ovárica, y 1 de 10 pacientes con SAFL desarrolló osteopenia. La tasa de complicaciones por ciclo fue de 10,29% por ciclo y

31,57% por paciente. La tasa de "recurrencia de brotes" en LES fue del 42,85% por paciente y 18,75% por ciclo. El síndrome de hiperestimulación ovárica fue de 10,52% por paciente (en la población general es de 1-2%).

Los efectos biológicos de la EIO en pacientes con LES o SAFL son desconocidos. Ben-Chetrit y Ben-Chetrit. (8) plantean que en mujeres aparentemente

sanas con LES "silente" la EIO podría activar su lupus a causa de una exposición repetida y duradera de estradiol y gonadotropinas. Bruce y Laskin (3) sugieren que la hiperestrogenemia aguda podría ser un factor de riesgo en mujeres con LES. Macut et al (9) concluyen que los niveles tan altos de estradiol conseguidos en la EIO podrían jugar un papel en la expresión de múltiples enfermedades autoinmunes en mujeres susceptibles.

Huong et al (10-12) sugieren que la EIO podría desencadenar la actividad de la enfermedad en mujeres con LES. No creen que deba desaconsejarse las técnicas de reproducción asistida ya que los niveles de estradiol conseguidos son mucho más bajos que los que acompañan al embarazo. Propone el tratamiento preventivo con dosis moderadas de corticoides y añadir heparina y/o antiagregantes en SAFL o si tienen episodios repetidos de trombosis.

Guballa et al. (13) no creen que la EIO cause un empeoramiento del LES o SAFL. Contabilizan 3 brotes en 16 ciclos, un 19%, que les parecen más leves e igual de frecuentes que en la población con LES (0,44-0,65 brotes/paciente y año). La incidencia de toxemia en esta serie es similar a la encontrada en embarazos espontáneos en LES. En su trabajo ninguna mujer con SAFL tuvo episodios de trombosis, hecho que atribuyen a la profilaxis con heparina y ácido acetil salicílico. Consiguieron embarazo en el 32% de las pacientes y el 11% llegó a la semana 20. Encuentran que las mujeres con SAFL sometidas a estas técnicas conciben con bastante seguridad y tienen niños sanos. Las mujeres con LES de larga evolución pueden tener complicaciones durante y después de la EIO y el embarazo. La más importante es la toxemia, por lo que recomiendan la maternidad surrogada en LES con afectación renal.

Wechsler et al (2) recomiendan antes de EIO una revisión cuidadosa de la historia de LES y examen clínico y analítico (incluyendo función renal, niveles de C, anticuerpos anti-DNA, y aCL). La mujer no debe haber tenido manifestaciones de LES los últimos 12 meses, y no debe necesitar tratamientos agresivos. Además no debe tener hipertensión arterial, fallo renal, hipertensión pulmonar, enfermedad cardíaca o historia previa de enfermedad vascular.

En ciclos con clomifeno o GnRH pulsátil no recomienda profilaxis con heparina. Las gonadotropinas deben usarse con moderación y control clínico continuo. Aconseja dar dosis preventiva de prednisona (1-2 mgr/kg día) hasta la semana 12 y profilaxis con heparina que se suspende previa a la punción y se reinicia tras esta, junto con ácido acetil salicílico (100 mg/día) (2). En pacientes con aCL y antecedentes

trombóticos se mantiene la heparina hasta 1 mes postparto. En mujeres con aCL asintomáticas es suficiente con 2-3 meses tras la FIVTE.

En cuanto a la prevalencia de aCL en mujeres asintomáticas hay diversos estudios que no llegan a las mismas conclusiones. Kutteh et al (14) encuentran aCL en el 5,5% de la población normal; en el 18,8% de las mujeres, sin enfermedad previa que están en ciclo FIVTE; en el 26% de las abortadoras habituales y en 32% en LES. Otros autores encuentran en 1-4% la prevalencia de aCL en mujeres sin antecedentes adversos obstétricos y del 15-45% en las mujeres "sanas" en ciclo FIVTE. Kutteh et al. continúan su estudio para saber si la profilaxis con heparina y ácido acetil salicílico mejora los resultados obstétricos. La administración de ácido acetil salicílico 81 mg/día desde el inicio de gonadotropinas y heparina 5000 UI/12 h desde la punción folicular hasta la sem 13 careció de influencia respecto a la implantación o el curso del embarazo. En cambio Sher et al sí encuentran mejoría: el 49% de las 187 mujeres de su estudio que recibieron profilaxis consiguieron embarazo, y lo aconsejan para prevenir los efectos adversos que los anticuerpos antifosfolípidos tienen sobre la implantación (16).

## CONCLUSIONES

En la actualidad se puede afrontar el empleo de técnicas de reproducción asistida en mujeres con LES con relativa seguridad, siempre que se encuentre estable de su enfermedad y sea una forma leve. Las complicaciones en la EIO van a ser en su mayoría brotes que remiten bien con el tratamiento si el control previo ha sido correcto. Es imprescindible un estudio previo serológico y analítico, que podría desaconsejar el inicio de la EIO si estuvieran alterados. Las complicaciones del LES durante el embarazo van a ser independientes de la TRA, siendo la toxemia la más grave y frecuente.

En cuanto al SAFL los fenómenos tromboticos son los más frecuentes, que pueden prevenirse administrando profilaxis con heparina y AAS.

En cuanto a las portadoras de anticuerpos aCL, sanas no está claro todavía la profilaxis con anticoagulantes/antiagregantes mejora los resultados de las TRA

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF.:** Williams Obstetricia. Madrid, Editorial Panamericana. 20 ed (esp), 1999; pp:1151-8.

2. **Wechsler B, Huong D, Vauthier-Brouzes D.:** Can we advise ovulation induction in patients with SLE? *Scand J Rheumatol* 1998; 27 (supl) 107:53-9
3. **Bruce I, Laskin C.:** Sex hormones in SLE: a controversy for modern times. *J Rheumatol* 1997; 24:1461-3
4. **Blumenfeld Z, Shapiro D, Shtienberg M, Avivi I.:** Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with SLE treated by chemotherapy. *Lupus* 2000; 9:401-5
5. **Hochberg MC.:** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725
6. **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C.:** International consensus statement on preliminary classification criteria for defined antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-11
7. **Balash J, Cervera R.:** Reflections on the management of reproductive failure in the antiphospholipid syndrome—the clinician's perspective. *Lupus*. 2002; 11:467-77.
8. **Ben-Chetrit A, Ben-Chetrit E.:** Systemic lupus erythematosus induced by ovulation induction treatment. *Arthr Rheum* 1994; 37:1614-7.
9. **Macut D, Micic D, Suvadejzic N, Sumarac M, Kendereski A, Zoric S, Elezovic I, Petrovic R, Cvijovic G, Gligorovic P.:** Ovulation-induction and early pregnancy loss in a woman susceptible to autoimmune diseases: a possible relationship. *Gynecol Endocrin* 2000; 14: 153-7
10. **Huong D, Wechsler B, Piette JC.:** Effect of pregnancy, menopause and hormone substitution therapy on disseminated SLE. *Presse Med* 2000; 29:55-60
11. **Huong D, Wechsler B, Piette JC, Arfi A, Gallinari C.:** Risk of ovulation-induction therapy in systemic lupus erythematosus. *British J Rheum* 1996; 35:1184-86
12. **Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Lefebvre G, Piette JC.:** 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 Rheum* 2002; 32:174-88
13. **Casoli P, Tumiati B, La Sala G.:** Fatal exacerbation of systemic lupus erythematosus after ovulation induction. Case report. *J Rheum* 1997; 24:1639-40
14. **Guballa N, Sammaritano L, Schwarzman S, Buyon J, Lockshin MD.:** Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43:550-6
15. **Kutteh WH, Yetman D, Chantilis S, Crain J.:** Effect of antiphospholipid antibodies in women undergoing in-vitro fertilization: role of heparin and aspirin. *Human Reprod* 1997; 12:1171-5
16. **Sher G, Feinman M, Zouves C, Kuttner G, Maassarani G, Salem R, Matzner W, Ching W, Chong P.:** High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin. *Hum Reprod*. 1994; 9: 2278-83.