

# **Estudio descriptivo de pacientes con esterilidad e infertilidad en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Universitario Miguel Servet**

Descriptive study of patients with sterility and  
infertility in the Systemic Autoimmune Diseases Unit  
of the Hospital Universitario Miguel Servet

**Autor: Alba Urries Rodríguez**

**Director: Luis Sáez Comet**

**Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina 2019**

**Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología  
Graduado en Medicina**

## Índice

Resumen.....	3
Abstract .....	4
Introducción .....	5
Objetivos .....	10
Material y métodos .....	10
Resultados .....	12
ESTUDIO DESCRIPTIVO MUESTRA GLOBAL. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	12
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	13
CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS .....	15
CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS .....	16
ESTUDIO COMPARATIVO CONTROLES Y PACIENTES CON ESTERILIDAD, INFERTILIDAD Y AMBAS. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS. ....	17
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	17
CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS .....	21
CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS .....	27
Discusión.....	28
Conclusiones .....	31
Bibliografía .....	32

## Resumen

**Introducción:** el propósito de este estudio es el de evaluar la posible relación entre las características demográficas, clínicas, inmunológicas y obstétricas, con la infertilidad y/o esterilidad en pacientes en edad fértil seleccionadas de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Miguel Servet.

**Metodología:** fueron estudiadas las características demográficas, clínicas, inmunológicas y obstétricas de las 1586 pacientes seleccionadas

**Resultados:** en cuanto a las características clínicas se observó relación entre la infertilidad y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con 16 pacientes con infertilidad de 288 pacientes totales, entre la infertilidad, esterilidad y ambas y el Síndrome Antifosfolípido (SAF) con 112, 67 y 24 pacientes respectivamente, de los 484 totales que presentaron esta patología. En cuanto a las características inmunológicas se observó la relación entre la infertilidad, esterilidad y el Anticoagulante Lúpico, con 67 y 52 pacientes respectivamente de los 335 totales, y entre la infertilidad y el Anticuerpo Antitiroglobulina con 7 pacientes con infertilidad de los 34 totales.

**Conclusiones:** observando una mayor incidencia en problemas de infertilidad en mujeres con LES, SAF y/o Anticuerpos Antifosfolípido positivos, proponemos un tratamiento paliativo con dosis bajas de anticoagulantes como la heparina y/o la aspirina, que minimice los riesgos obstétricos en este grupo de pacientes, y puedan conseguir un embarazo a término tanto naturalmente como mediante técnicas de FIV

**Palabras clave:** Infertilidad, Esterilidad, Enfermedades Autoinmunes, Embarazo, Anticuerpos Antifosfolípido.

## Abstract

**Objective:** the aim of this study is to evaluate possible associations between demographic, clinical, immunological, obstetrical characteristics and infertility and/or sterility in patients of childbearing potential selected of the Autoimmune Systemic Diseases Unity from the Hospital Miguel Servet

**Methods:** Demographic, clinical, immunological and obstetrical characteristics of the 1586 selected patients were studied

**Results:** Regarding clinical characteristics we observed the relation between Systemic Lupus Erythematosus (SLE), noting 16 patients with infertility of 288 total patients. Also, between infertility, sterility and the both and the Antiphospholipid Syndrome (APS), noting 112, 67 and 24 patients respectively, of 484 patients that presented this syndrome. As for the immunological characteristics we observed the relation between infertility, sterility and Lupus Anticoagulant (LA), noting 67 and 52 patients respectively, of 335 total patients, and between infertility and Antithyroglobulin Antibodies (ATAS) noting 7 patients of 34 in total.

**Conclusions:** Noticing a higher incidence of infertility problems in women with SLE, APS and/or positive Antiphospholipid Antibodies, we propose a palliative treatment with low-dose anticoagulant such as heparine and/or aspirine, that minimize the obstetric risk in this group of patients, so they can achieve a full-term pregnancy, either naturally or by IVF treatment.

**Keywords:** Infertility, Sterility, Autoimmune Diseases, Pregnancy, Antiphospholipid Antibodies

## Introducción

El avance de las Técnicas de Reproducción Asistida ha permitido solucionar la mayor parte de los problemas de fertilidad, pero las Unidades de Medicina Reproductiva siguen encontrándose con diferentes tipos de pacientes con dificultades de conseguir un embarazo a término a pesar de ellas, quedando englobadas en Esterilidades de Origen Desconocido (EOD).

El “síndrome del fallo reproductivo de tipo autoinmune” fue descrito por primera vez por Gleicher en el año 1989 en mujeres con endometriosis, infertilidad y autoanticuerpos aumentados.

Estos estudios, junto a otros, han llevado a muchos autores a relacionar alteraciones del sistema inmune con el fracaso reproductivo, particularmente en los casos con fallos de implantación y abortos de repetición una vez descartada la causa genética.

La posibilidad de realizar test inmunológicos que permitan la detección de autoanticuerpos específicos en mujeres con EOD puede abrir una puerta de esperanza a este tipo de pacientes<sup>1</sup>.

Dentro de las posibles situaciones de ausencia de fertilidad, debemos distinguir entre **esterilidad**: incapacidad para producir gametos funcionales o cigotos viables<sup>2</sup>, e **infertilidad**: fallo de una pareja para lograr un embarazo a término, tras intentarlo al menos durante un año.

En la infertilidad primaria, nunca se ha producido un embarazo. En infertilidad secundaria, uno o ambos de los miembros de la pareja han concebido previamente, pero son incapaces de concebir de nuevo tras intentarlo durante un año<sup>3</sup>.

Por otra parte, las enfermedades autoinmunes son un tipo de patología que han ido ganando en importancia en el contexto del Sistema Nacional de Salud a lo largo de las últimas décadas, hasta el punto de crear unidades específicas para su estudio y tratamiento. La necesidad de una colaboración directa entre dichas unidades y las de Reproducción Asistida resulta cada vez más evidente.

Los objetivos de este estudio son valorar asociaciones entre el fracaso reproductivo y las enfermedades autoinmunes más habituales, como son el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), el Síndrome Antifosfolípido (SAF), la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC), el Síndrome de Sjögren y la Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo.

**A. Lupus Eritematoso Sistémico (LES):** Enfermedad autoinmune de tipo crónico que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, caracterizada por la producción de autoanticuerpos y depósito de inmunocomplejos<sup>4</sup>.

El diagnóstico se basa en 11 criterios, de los cuales se requieren 4 o más, ya sea en secuencia o simultáneamente, durante cualquier intervalo de la observación. Estos criterios fueron publicados en 1982 por el *comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del American College of Rheumatology (ACR)*, y fueron revisados en 1992 (*Tabla 1*)<sup>5</sup>

<b>Erupción malar</b>	Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos
<b>Erupción discoide</b>	Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares
<b>Fotosensibilidad</b>	Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar
<b>Úlceras bucales</b>	Ulceración nasofaríngea
<b>Artritis</b>	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas
<b>Serositis</b>	Pleuritis Pericarditis
<b>Trastorno renal</b>	Proteinuria persistente Cilindros celulares
<b>Trastorno neurológico</b>	Convulsiones Psicosis
<b>Trastorno hematológico</b>	Anemia hemolítica Leucopenia Trombocitopenia
<b>Trastorno inmunitario</b>	Anti-DNA Anti-Sm Anticuerpos antifosfolípido Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM Anticoagulante lupico Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL) que persiste durante 6 meses y se confirma por pruebas de Treponema Pallidum o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente
<b>Anticuerpo antinuclear</b>	Titulo anormal de ANA por inmunofluorescencia

Aunque el pronóstico ha mejorado en las últimas décadas, gracias al seguimiento y optimización de los tratamientos, no se dispone de tratamiento curativo. Actualmente se diagnostica por unos criterios de clasificación, que están en revisión.

**B. Síndrome Antifosfolípido (SAF):** Se define como el desarrollo de trombosis arterial y/o venosas, y morbilidad gestacional (principalmente pérdidas fetales recurrentes), en presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF). Algunas estimaciones indican que la incidencia de anticuerpos antifosfolípido es de alrededor de 5 casos nuevos por cada 100.000 personas por año, y la prevalencia alrededor de 40-50 casos por cada 100.000 personas. Actualmente existe un consenso para tratar el SAF en pacientes con trombosis, con anticoagulación oral como tratamiento base<sup>6</sup>.

**El Síndrome Antifosfolípido se define por la presencia de al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio de los siguientes:**

**Criterios clínicos:**

1. Trombosis vascular
2. Morbilidad en el embarazo
  - a. Al menos una o más muertes inexplicables en feto de morfología normal documentado por métodos de ultrasonidos o por reconocimiento fetal directo, o
  - b. Una o más muertes prematuras en un feto de morfología normal antes de la semana 34 de gestación por: (i) eclampsia o pre-eclampsia severa de acuerdo con las definiciones estándar, o (ii) rasgos de insuficiencia placentaria reconocidos, o
  - c. Tres o más abortos consecutivos no justificados antes de la semana 10 de gestación, con anomalías anatómicas u hormonales maternas y paternas y causas maternas cromosómicas excluidas.

**Criterios de laboratorio:**

1. Anticoagulante Lúpico (AL) presente en plasma, en 2 o más ocasiones en las últimas 12 semanas, detectado de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (Subcomité Científico en anticuerpos AL/fosfolípido-dependiente)
2. Anticuerpo anticardiolipina (aCL) de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presente a títulos medios o altos (por encima del percentil 99), en dos o más ocasiones, al menos en las últimas 12 semanas, medido por ELISA
3. Anticuerpo Glicoproteína I Anti-B2 isotipo de IgG y/o IgM en suero o plasma (a títulos mayores que el percentil 99), presente en dos o más ocasiones, al menos las últimas 12 semanas, medido por ELISA, de acuerdo con los procedimientos recomendados.

*(Tabla 2)<sup>7</sup>*

Durante el embarazo la presencia de SAF puede generar una situación de alto riesgo de padecer una enfermedad tromboembólica.

Respecto a las manifestaciones obstétricas, se considera que del 5% al 20% de las mujeres con abortos recurrentes presentan AAF.

Igualmente la aparición de una preeclampsia grave antes de la semana 34 se ha relacionado con la presencia de estos anticuerpos. De hecho, del 11 al 17% de estas pacientes son positivas para AAF.

En cuanto al crecimiento fetal intraútero, se observa una restricción en el crecimiento en el 12% de las pacientes con anticuerpos anti cardiolipina (aCL) y en el 30% de las pacientes con un SAF establecido antes del embarazo.

En toda paciente con SAF que desee quedarse embarazada debe realizarse:

1. **Visita preconcepcional** para estimar el riesgo materno-fetal, seguridad de los fármacos e informar sobre posibles riesgos y complicaciones. Se lleva a cabo valoración clínica, de laboratorio, analítica general, analítica de orina, perfil inmunológico y valoración del tratamiento preconcepcional.
2. **Tratamiento:** depende de los siguientes escenarios clínicos (*tabla 3*)<sup>8</sup>

<i>Paciente con:</i>	<i>Antes del embarazo</i>	<i>Embarazo confirmado</i>	<i>Tras el parto</i>
<i>AAF persistente, pero sin criterios clínicos de SAF</i>	No existe evidencia para aconsejar un determinado tratamiento en este grupo de pacientes		
<i>SAF y antecedente de trombosis</i>	Tratamiento anticoagulante oral con AVK (cumarínicos o Warfarina)	Se suspende el AVK, siempre antes de la semana 6 de gestación y se sustituye por HBPM a dosis anticoagulantes	Reiniciar AVK
<i>SAF y antecedente de 1 o más pérdidas fetales / antecedentes de preeclampsia grave / CIR por insuficiencia placentaria</i>	Tratamiento con AAS 100 mg/día en periodo preconcepcional	Añadimos HBPM a dosis profilácticas	Se mantiene un mínimo de 6 semanas post-parto
<i>SAF y antecedente de 3 o más abortos</i>	Valorar uso de AAS 100 mg/día Si coexisten otros factores de riesgo de trombosis administrar HBPM a dosis profiláctica hasta un mínimo de 6 semanas post-parto		

**C. Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC):** Enfermedad autoinmune que cursa con manifestaciones clínicas del Lupus, Esclerosis Sistémica, Polimiositis o Dermatomiositis, en presencia de anticuerpos anti-RNP positivos (anti-ribonucleoproteína).

<i>Criterios diagnósticos de la enfermedad mixta del tejido conectivo</i>
<i>Criterios según Alarcón-Segovia y Villareal</i>
1) Serológicos: presencia de anticuerpos anti-U1 RNP (ribonucleoproteína) con título $\geq 1:1600$ 2) Clínicos: a) edema de manos; b) artritis; c) miositis; d) fenómeno de Raynaud; e)acroesclerosis
Diagnostico de EMTC = se requiere criterio serológico y $\geq 3$ criterios clínicos (la coexistencia de edema de las manos, fenómeno de Raynaud yacroesclerosis requiere adicionalmente el cumplimiento de los criterios 2b o 2c)

(*Tabla 4*)<sup>9</sup>

No existe un tratamiento específico, sino que se trata cada síntoma de forma similar al resto de conectivopatías.



**C. Síndrome de Sjögren:** Síndrome multisistémico autoinmune caracterizado por la hipofunción de las glándulas salivares y lacrimales, y posibles manifestaciones sistémicas multiorgánicas<sup>10</sup>. No existe un tratamiento específico.

Criterios de clasificación del Síndrome de Sjögren (SS)
<p>Se clasifica como SS a pacientes con signos y síntomas sugestivos de SS y que cumplan al menos 2 de las 3 características siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Positividad sérica Anti-SSA/Ro y/o Anti-SSB/La o (FR positivo y títulos de ANA* <math>\geq 1:320</math>)</li> <li>2. Biopsia de glándula salival menor demostrando sialoadenitis linfocítica focal con un “focus score” <math>\dagger \geq 1</math> foco/4 mm<sup>2</sup></li> <li>3. Queratoconjuntivitis seca con un score de tinción ocular <math>\geq 3\dagger</math> (asumiendo que el individuo no usa gotas oculares para el glaucoma a diario y que no tiene antecedentes de cirugía corneal o cirugía estética palpebral en los últimos 5 años)</li> </ol>

\*ANA. Anticuerpos antinucleares.

$\dagger$  Focus score. Infiltrado de al menos 50 linfocitos por 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular adyacentes a tejido glandular de apariencia normal.

$\ddagger$  Score de tinción ocular. Sistema de valoración cuantitativa de la queratoconjuntivitis seca que asigna el mismo peso a las lesiones corneales (detectadas mediante tinción con fluoresceína) que a las conjuntivales (detectadas mediante tinción con verde de lisamina). Cada apartado (lesiones corneales y conjuntivales) se cuantifica de 0 a 3 en cada ojo para una puntuación máxima de 12. (Tabla 5)<sup>11</sup>

**D. Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo:** Se trata de pacientes con manifestaciones clínicas y analíticas sugestivas de enfermedades autoinmunes como el LES, SAF, Sjögren, esclerodermia, miopatías... Pero que no llegan a cumplir los criterios de clasificación necesarios de ninguna de ellas. (Tabla 6)<sup>12</sup>

Criterios diagnósticos para la Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo	
<p><b>Síntomas asociados con Enfermedad del Tejido Conectivo: presencia de al menos uno de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fenómeno Raynaud</li> <li>- Artralgias</li> <li>- Fotosensibilidad</li> <li>- Pérdida de peso inintencionada</li> <li>- Rigidez matutina</li> <li>- Boca seca u ojos secos</li> <li>- Disfagia</li> <li>- Fiebre recurrente inexplicable</li> <li>- Reflujo gastroesofágico</li> <li>- Rash cutáneo</li> <li>- Úlceras orales</li> <li>- Alopecia no androgénica</li> <li>- Debilidad muscular proximal</li> </ul>	<p><b>Evidencia de inflamación sistémica en la ausencia de infección:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antígeno antinuclear</li> <li>- Factor reumatoide</li> <li>- Anticuerpo Anti- SCL 70</li> <li>- Anticuerpo Anti-SS A o Anti-SS B</li> <li>- Anticuerpo Jo1</li> <li>- Ratio de sedimentación de la proteína PCR &gt; 2 veces la normalidad</li> </ul>

## Objetivos

El **objetivo principal** de este estudio es comprobar la posible relación existente entre las enfermedades autoinmunes y los problemas de Esterilidad de Origen Desconocido (EOD) en mujeres en edad fértil. Para ello, hemos realizado un estudio de tipo descriptivo en las pacientes de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Miguel Servet analizando los siguientes factores:

- Frecuencia de problemas de esterilidad, infertilidad, abortos y/o pérdidas fetales entre estas pacientes (antecedentes de infertilidad y/o esterilidad y resultados obstétricos)
- Análisis de la posible relación de los problemas de fertilidad con aspectos tales como la edad, el perfil inmunológico, la población, la especialidad de origen y/o el síndrome inicial.
- Técnicas de Reproducción Asistida aplicadas en estas pacientes (Fecundación In Vitro, Inseminación Artificial, Ovodonación,...) y resultados obstétricos de las mismas.

Para ello vamos a comparar las posibles diferencias demográficas, clínicas, inmunológicas y obstétricas en pacientes de la UEAS con infertilidad y/o esterilidad respecto a las pacientes en edad fértil sin infertilidad/esterilidad.

## Material y métodos

### ***Estudio***

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de tipo retrospectivo, realizado en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes (UEAS) del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet, perteneciente al Sector Sanitario Zaragoza II.

### ***Criterios de inclusión y exclusión***

Se incluyeron en el estudio a 1586 mujeres en edad fértil, que se derivaron, de diversas especialidades y con distintos síndromes iniciales, a la UEAS y que se encontraban en seguimiento activo en el centro en el momento de estudio.

Se excluyeron del estudio a aquellos sujetos que no pertenecieran a las categorías anteriormente expuestas, así como aquellos informes con errores de cumplimentación

### ***Definiciones clínicas***

Para los propósitos del estudio hemos considerado la esterilidad, infertilidad, número de gestaciones, número de abortos, número de inseminaciones artificiales, Inyección Intracitoplasmática (ICSI), Fecundación In Vitro (FIV) y Fecundación In Vitro + Ovodonación (FIV + OD), diagnóstico principal, éxitus, fecha de inclusión, edad de inclusión, perfil

inmunológico, fecha de nacimiento, raza, población, fecha de alta, especialidad de origen y síndrome inicial

### ***Criterio de laboratorio***

Dentro de las patologías estudiadas hemos incluido Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome Antifosfolípido (SAF), Síndrome Sjögren, Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP), Polimiositis-Dermatomiositis (PMDM), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EITC), Vasculitis ANCA asociada (VANCA), Enfermedad de Behçet, Conectivopatía Indiferenciada, Arteritis de Células Gigantes (ACG), Polimialgia Reumática (PMR), Vasculitis, Hipertensión Arterial Pulmonar (HTAP)

En el perfil inmunológico se revisaron Anticuerpos antinucleares (ANA), Anticuerpos Antinucleares (anti-DNA), Complemento 4 bajo (C4 bajo), Complemento 3 bajo (C3 bajo), Prueba de Coombs (COOMBS +), ENA screening, Anticuerpo Anti-Ro52+, Anticuerpo Anti-Ro60+, Anticuerpo Anti-Ro+, Anticuerpo Anti-La+, Anticuerpo Antiribonucleoproteína (Anti-RNP), Anti-Sm, Anti-Jo1, Anticuerpo Scl70 o antitopoisomerasa, Anticuerpo Anti-centrómero, Anticoagulante lúpico (AL), Inmunoglobulina G (IgG), Inmunoglobulina M (IgM), Inmunoglobulina G AB2 (IgG AB2), Inmunoglobulina M AB2 (IgM AB2), Anticuerpo Antitiroperoxidasa (Anti-TPO), Anticuerpo Antitiroglobulina (Anti-TGB), C-ANCA, P-ANCA, HLA B-51, HLA B-52

### ***Estadística***

Estudio descriptivo mediante distribución de frecuencias para variables cualitativas y media, d.e., mediana, rango ... para variables cuantitativas.

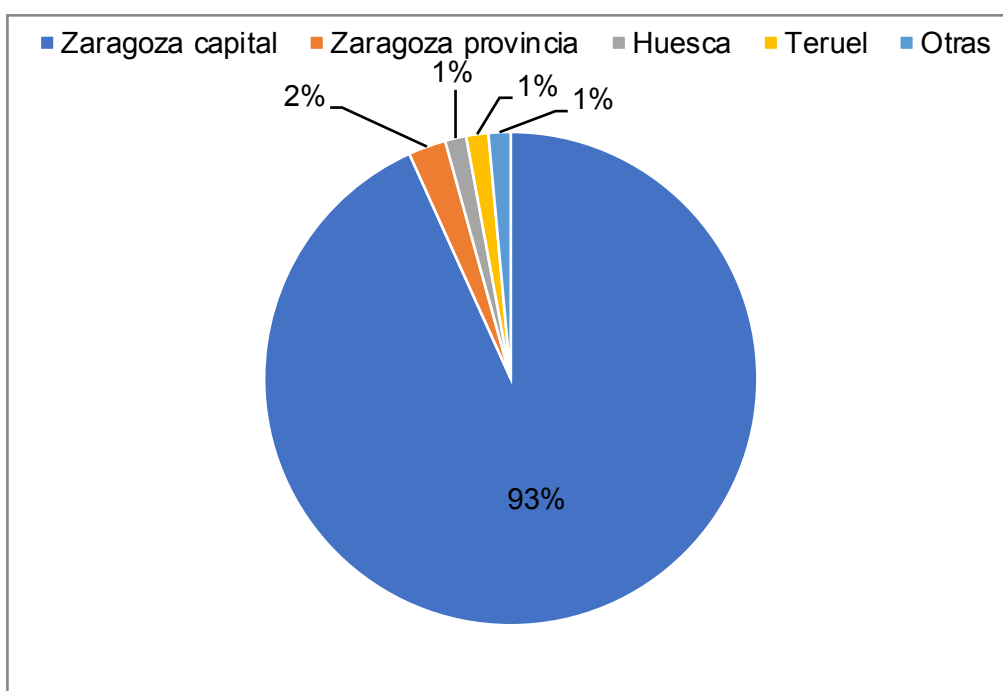
Se estudiaron asociaciones con las variables infertilidad y esterilidad mediante Chi2 para variables cualitativas y t de Student para variables cuantitativas.

Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete informático SPSS 25® (IBM Armonk, Chicago).

## Resultados

### ESTUDIO DESCRIPTIVO MUESTRA GLOBAL. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

- El *número total de la muestra* de pacientes incluidos es de **1586**
- *Población de origen*:
  - o **1479** pacientes son de **Zaragoza capital**
  - o **39** pacientes de **Zaragoza provincia**
  - o **22** pacientes de **Huesca**
  - o **23** pacientes de **Teruel**
  - o **Resto de pacientes de Madrid, La Rioja, Pamplona u otras provincias**
- El número total de pacientes fallecidos o “*éxitus*” es de **3**
- El número total de la muestra de *pacientes dados de alta en consulta* es de **477**



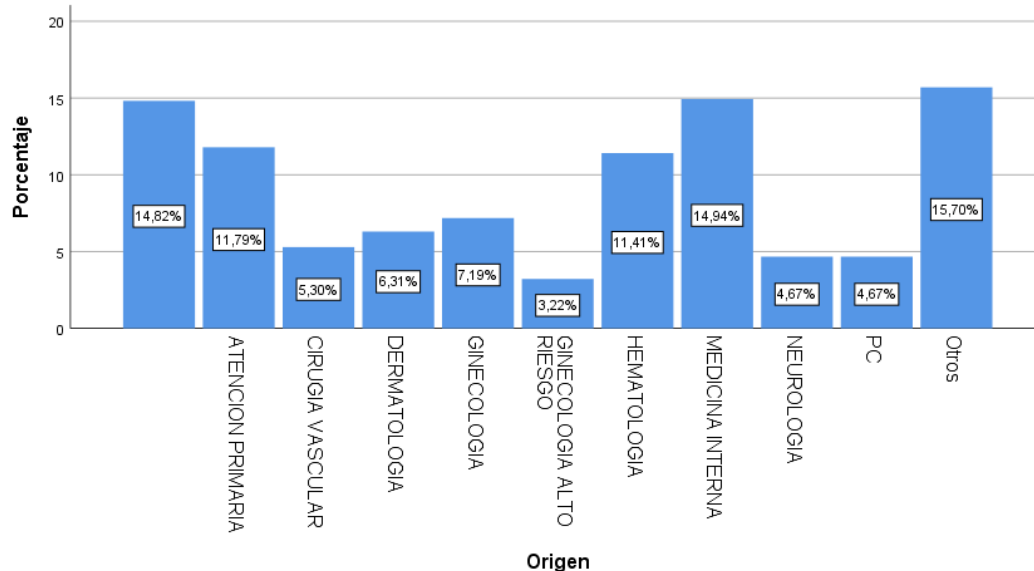
	Media ± d-e	Mínimo	Máximo
Edad de inclusión (años)	36'2 ± 8'26	15'2 años	53'1 años
Año de inclusión	2012 ± 3'05	2008	2019
Tiempo de seguimiento (semanas)	68'67 ± 37'63	3	135

**Tabla 7.** Media de edad de inclusión, año de inclusión y tiempo de seguimiento de la muestra global, con desviación estándar, mínimos y máximos.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

### Especialidad de origen

Ilustración 1- Especialidad de origen



	AP	Cirugía Vascular	Dermatología	Ginecología	Ginecología alto riesgo	Hematología	Medicina Interna	PC	Resto
<b>Pacientes</b>	187	84	100	114	51	181	237	74	558
<b>Porcentaje</b>	11.8%	5.3%	6.3%	7.2%	3.2%	11.4%	14.9%	4.7%	35.2%

**Tabla 8.** Procedencia de los pacientes de la muestra global (número y %). AP (Atención Primaria), PC (Pacientes internos “de la casa”) y otros (resto de especialidades). *Se muestra solamente aquellas que representan a más de un 3% de la muestra.*

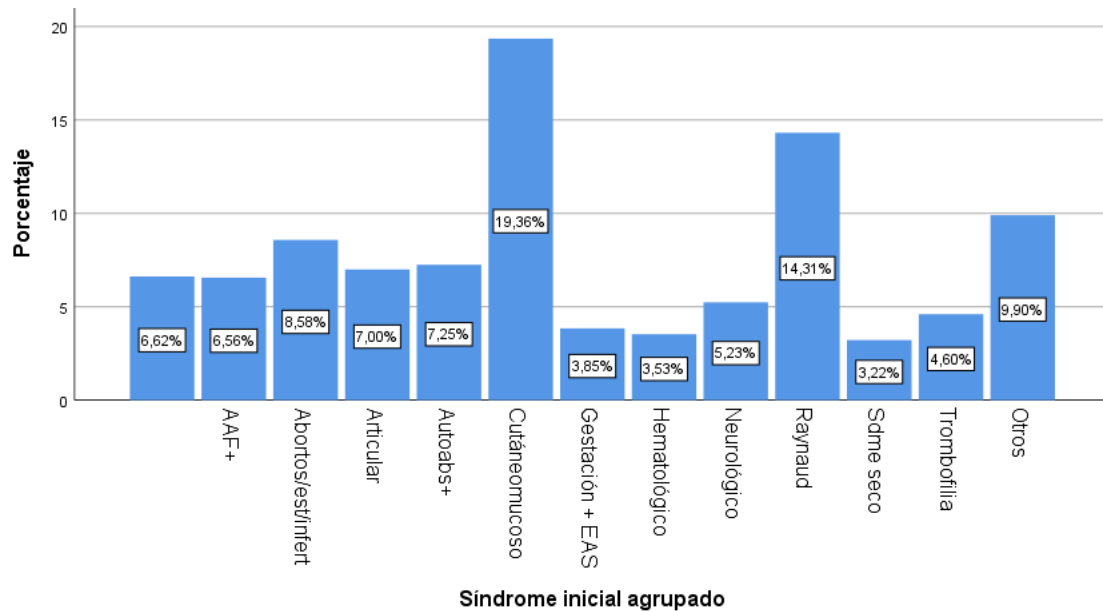
### Síndromes iniciales

<b>AAF (% y pacientes)</b>	6.6% 104	<b>Autoabs+</b>	7.25% 115	<b>Hematológico</b>	3.53% 56	<b>Sd seco</b>	3.22% 51
<b>Abortos/est/inf</b>	8.58% 136	<b>Cutáneomucoso</b>	19.36% 307	<b>Neurológico</b>	5.23% 83	<b>Trombofilia</b>	4.6% 73
<b>Articular</b>	7% 111	<b>Gestación+EAS</b>	3.85% 61	<b>Raynaud</b>	14.31% 227	<b>Otros</b>	9.9%

**Tabla 9.** Síndrome inicial de los pacientes de la muestra global (% y número). Anticuerpo Antifosfolípido (AAF), Abortos/esterilidad/infertilidad (Abortos/est/inf), Autoanticuerpos positivos (Autoabs+), Gestación junto con Enfermedad Autoinmune Sistémica (Gestación+EAS), Síndrome Seco (Sd Seco). 6'62% de datos no recogidos. *Se muestran solamente aquellos síndromes iniciales que representan más de un 3% de la muestra global.*

Destacamos que los síndromes iniciales más prevalentes son el cutáneo mucoso con un 19.36%, y el Síndrome de Raynaud con un 14.31%

Ilustración 2- Síndromes iniciales



### Infertilidad y/o esterilidad

	Proporción de pacientes	Porcentaje
<b>Esterilidad</b> si/no	110/1476	6.9%
<b>Infertilidad</b> si/no	164/1422	10.3%
<b>Esterilidad + infertilidad</b> si/no	29/1557	1.8%
<i><b>Tabla 10.</b> Pacientes con y sin esterilidad, infertilidad y ambas (proporción y %) de la muestra global.</i>		

En este estudio hemos observado un porcentaje de pacientes de la **muestra global de 6.9% con esterilidad, 10.3% de infertilidad y un 1.8% de esterilidad e infertilidad.**

Definimos el **grupo esterilidad + infertilidad** como aquellas pacientes que en el pasado tuvieron uno o más abortos, pero no han logrado volver a quedarse embarazadas.

**Perfil clínico:** destacamos que los más prevalentes son el Síndrome Antifosfolípido (SAF) con un 30.5%, la Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (UCTD) con un 24.5% y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con un 18.2%.

	LES	SAF	Sjögren	ESP	PMDM	EMTC	VANCA+	Behçet	UCTD	Vasculitis	HTAP
<b>Pacientes</b>	288	484	97	35	8	6	4	18	388	32	2
<b>Porcentaje</b>	18.2%	30.5%	6.1%	2.2%	0.5%	0.4%	0.3%	1.1%	24.5%	2%	0.1%

**Tabla 11.** Perfil clínico de los pacientes de la muestra global (número y %). Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome Antifosfolípido (SAF), Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP), Polimiositis Dermatomiositis (PMDM), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC), Vasculitis ANCA+ (VANCA+), Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (UCTD) e Hipertensión Arterial Pulmonar (HTAP)

## CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS

	ANA	nDNA	C3 bajo	C4 bajo	Coombs+	ENA	Ro52	Ro60
<b>Pacientes</b>	497	96	33	39	5	12	37	39
<b>Porcentaje</b>	31'3%	6'1%	2'1%	2'5%	0'3%	0'8%	2'3%	2'3%
	Ro	LA	RNP	SM	Jo1	Scl70	Anti-centrómero	
<b>Pacientes</b>	58	43	65	13	20	20	18	
<b>Porcentaje</b>	3'7%	2'7%	4'1%	0'8%	1'3%	1'3%	1'1%	

**Tabla 12.** Perfil inmunológico general de la muestra global (número y %)  
Anticuerpos Antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA nativo (nDNA), Complemento 3 bajo (C3 bajo), Complemento 4 bajo (C4 bajo), Prueba de Coombs + (Coombs+), ENA screening (ENA), Anticuerpo antiribonucleoproteína (RNP), Anticuerpo Scl70 o antitopoisomerasa 1 (Scl70).

	AL	AL confirmado	AL persistente	IgG ACL	IgG ACL confirmado	IgG ACL persistente
<b>Pacientes</b>	335	34	19	135	16	16
<b>Porcentaje</b>	21'1%	2'1%	1'2%	8'5%	1%	1%
	IgM ACL	IgM ACL confirmado	IgM ACL persistente	IgG AB2	IgG AB2 confirmado	IgG AB2 persistente
<b>Pacientes</b>	176	15	13	39	8	7
<b>Porcentaje</b>	11'1%	0'9%	0'8%	2'5%	0'5%	0'4%
	IgM AB2	IgM AB2 confirmado	IgM AB2 persistente			

<b>Pacientes</b>	46	5	9	
<b>Porcentajes</b>	2'9%	0'3%	0'6%	

**Tabla 13. Anticuerpos Antifosfolípido de la muestra global (número y %).** Anticoagulante Lúpico (AL), Inmunoglobulina G anticardiolipina + (IgG ACL), Inmunoglobulina M anticardiolipina + (IgM ACL), Inmunoglobulina G AB2 + (IgG AB2), Inmunoglobulina M AB2 + (IgM AB2).

	AMA	ASMA	PACA	Anti-TPO	Anti-TGB	C-ANCA	P-ANCA	HLA-B51	Crioglobulinas
<b>Pacientes</b>	15	23	69	103	34	9	4	5	18
<b>Porcentajes</b>	0'9%	1'5%	4'4%	6'5%	2'1%	0'6%	0'3%	0'3%	1'1%

**Tabla 14. Otros anticuerpos de la muestra global (número y %).** Anticuerpos AMA o antimitocondrial (AMA), ASMA o anti- músculo liso (ASMA), Anti-TPO o tiroperoxidasa (Anti-TPO), Anti-TBG o tiroglobulina (AntiTGB).

## CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS

	Total	Mínimo	Máximo	Media	Desviación	Varianza
<b>Gestaciones</b>	730	0	9	1'62	1'724	2'973
<b>Abortos</b>	488	0	8	1'15	1'343	1'803
<b>Partos</b>	482	0	7	1'05	1'055	1'112
<b>% gestaciones a término</b>	460	0	100%	47'42	41'3	1705'8
<b>IA</b>	34	1	6	2'5	1'42	2
<b>ICSI</b>	4	0	1	0'00	0'5	0'003
<b>FIV</b>	80	1	5	1'96	0'987	0'0973
<b>FIV + OD</b>	12	0	3	1'67	0'985	0'97

**Tabla 15. Media de gestaciones, abortos, partos, porcentaje de gestaciones a término, Inseminación Artificial (IA), Microinyección Intracitoplasmática (ICSI), Fecundación In Vitro (FIV) y Fecundación In Vitro con Ovodonación (FIV + OD), número total, mínimos y máximos en la muestra global.**



## ESTUDIO COMPARATIVO CONTROLES Y PACIENTES CON ESTERILIDAD, INFERTILIDAD Y AMBAS. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

Definimos el **grupo control** como la totalidad de las mujeres que no han informado de problemas de fertilidad. Las pacientes del grupo esterilidad e infertilidad presentan una media de edad más elevada, y menor porcentaje de gestaciones a término que el grupo control, sin observarse diferencias significativas en cuanto al año de inclusión y tiempo de seguimiento. Los resultados se muestran en la tabla 10, debajo.

	Controles	Esterilidad	Infertilidad	Ambos	Total	P	Test estadístico
<b>Edad media (<math>\pm</math> d.e.)</b>	35.9 $\pm$ 0.23	38.3 $\pm$ 0.58	37.9 $\pm$ 0.50	36.9 $\pm$ 1.24	36.2 $\pm$ 0.2	.003	ANOVA 1 VÍA
<b>% gestaciones a término</b>	63.6%	46.7%	21.1%	13.7%	47.2%	.000	ANOVA 1 VÍA
<b>Año de inclusión</b>	2012.9 $\pm$ 3	2012.6 $\pm$ 3	2013 $\pm$ 3.1	2012.3 $\pm$ 2.8	2012.9 $\pm$ 0.52	.559	ANOVA 1 VÍA
<b>Tiempo sgto</b>	68.49 $\pm$ 1.23	70.73 $\pm$ 4.6	67.4 $\pm$ 3.87	75.2 $\pm$ 7.23	68.67 $\pm$ 1.12	.786	ANOVA 1 VÍA

**Tabla 16.** Edad media, porcentaje de gestaciones a término, años de inclusión y tiempo de seguimiento de las pacientes de la muestra control, esterilidad, infertilidad, ambos (esterilidad + infertilidad).

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

### Especialidad de origen por subgrupos

	Controles	Esterilidad	Infertilidad	Ambos	TOTAL	P
<b>Atención primaria</b>	176	2	8	1	187	.000
<b>Dermatología</b>	95	5	0	0	100	
<b>Ginecología</b>	56	17	32	9	114	
<b>Ginecología alto riesgo</b>	23	7	17	4	51	
<b>Hematología</b>	131	15	29	6	181	
<b>Medicina interna</b>	216	7	13	1	237	
<b>Pacientes “de la casa”</b>	58	3	9	4	74	

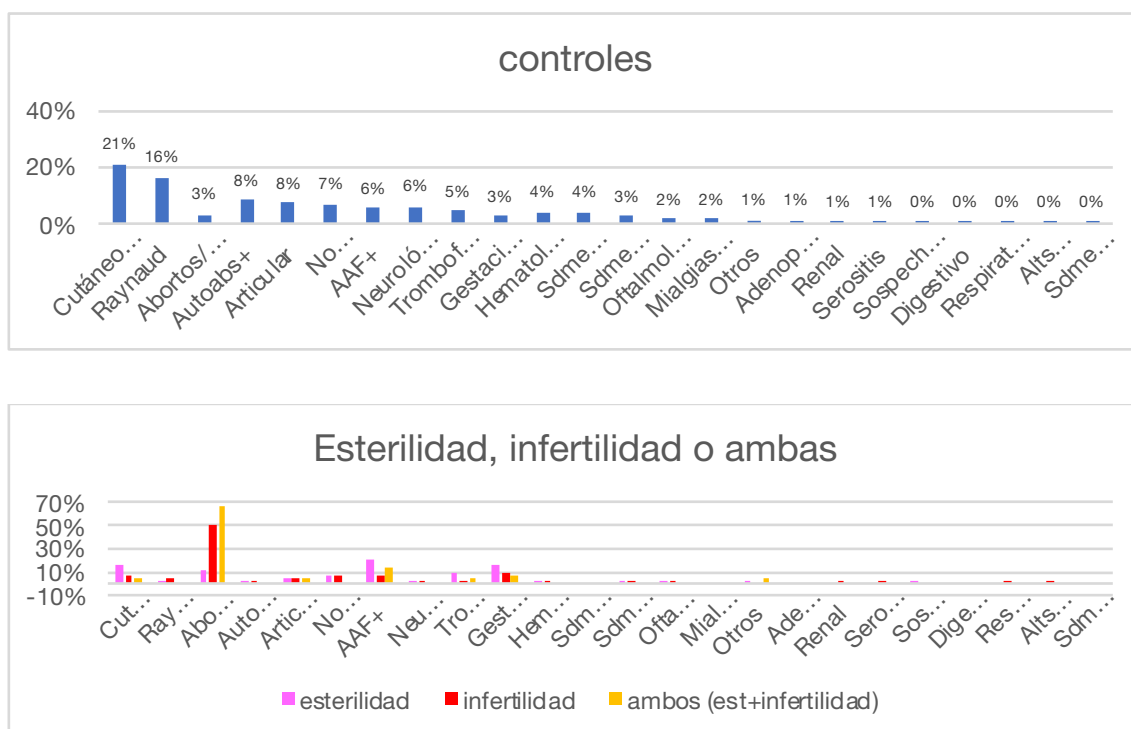
**Tabla 17.** Origen de las pacientes control, esterilidad, infertilidad y ambos que representan un porcentaje mayor del 3% del total de la muestra.

### Síndromes iniciales agrupados por subgrupos

	Controles	Esterilidad	Infertilidad	Ambos	Total
Cutáneomucoso	21.3%	16.0%	5.9%	3.4%	19.4%
Raynaud	16.3%	2.5%	5.2%		14.3%
Abortos/est/infert	3.0%	12.3%	49.6%	65.5%	8.6%
Autoabs+	8.3%	1.2%	2.2%		7.3%
Articular	7.5%	4.9%	3.7%	3.4%	7.0%
No recogido	6.9%	6.2%	5.9%		6.6%
AAF+	5.6%	21.0%	5.9%	13.8%	6.6%
Neurológico	5.8%	2.5%	2.2%		5.2%
Trombofilia	4.6%	9.9%	1.5%	3.4%	4.6%
Gestación + EAS	2.6%	14.8%	8.9%	6.9%	3.8%
Hematológico	3.8%	1.2%	3.0%		3.5%
Sd Seco	3.8%				3.2%
Sd General	2.5%	1.2%	0.7%		2.3%
Oftalmológico	1.7%	2.5%	2.2%		1.8%
Mialgias/CPK	1.8%				1.5%
Otros	1.1%	2.5%		3.4%	1.1%
Adenopatías	0.9%				0.8%
Renal	0.5%		0.7%		0.5%
Serositis	0.5%		0.7%		0.5%
Sospecha/dx previo EAS	0.4%	1.2%			0.4%
Digestivo	0.4%				0.4%
Respiratorio	0.4%		0.7%		0.4%
Alt analíticas	0.1%		0.7%		0.2%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

**Tabla 18.** Porcentaje de la muestra de pacientes controles, con esterilidad, con infertilidad, con ambos y porcentaje total de la muestra que presenta cada síndrome inicial, con una  $p$  total  $<0.01$  por tanto significativa para Chi2 de Pearson

Ilustración 3- Síndrome inicial por grupos



Como podemos observar, mientras en el grupo de **controles** los síndromes más frecuentes con un 21% y un 16% respectivamente son el **cutáneo-mucoso** y el **Raynaud**, en el grupo de **esterilidad, infertilidad o ambas**, las causas más frecuentes son los **abortos/esterilidad/infertilidad** y los **Anticuerpos Antifosfolípido**.

**Tabla 19. Perfil clínico de pacientes con infertilidad.** Se observan diferencias significativas en los grupos de los pacientes con LES (5.56%) y SAF (23.14%). NS: no significativo. LES: Lupus Eritematoso Sistémico, SAF: Síndrome Antifosfolípido.

Es de resaltar que ambas patologías tienen alta incidencia en nuestras consultas (SAF 30.5% y LES 18.2%). UCTD (Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo), también con alta incidencia (24.5%) no parece guardar relación con problemas de infertilidad.

	Infertilidad	TOTAL	%	P	Test estadístico
Pacientes con LES	16	288	5.56%	0.003	Chi2 Pearson
Pacientes con SAF	112	484	23.14%	.000	Chi2 Pearson
Pacientes con Sjögren	7	97	7.22%	.297 (NS)	Chi2 Pearson
Pacientes con Behçet	1	18	5.56%	.503 (NS)	Chi2 Pearson
Pacientes con ESP	2	35	5.71%	.363 (NS)	Chi2 Pearson

<b>Pacientes con PMDM</b>	0	8	0.00%	.336 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con EMTC</b>	1	5	20,00%	.610 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con VANCA+</b>	0	4	0,00%	.496 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con UCTD</b>	43	388	11,08%	.581 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con Vasculitis</b>	1	32	3,13%	.176 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con HTAP</b>	0	2	0,00%	.631 (NS)	Chi2 Pearson
<i>Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome Antifosfolípido (SAF), Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP), Polimiositis Dermatomiositis (PMDM), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC), Vasculitis ANCA+ (VANCA+), Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (UCTD) e Hipertensión Arterial Pulmonar (HTAP)</i>					

**Tabla 20. Perfil clínico en pacientes con esterilidad.** Son significativos el número de pacientes estériles con SAF: Síndrome Antifosfolípido.

	<b>Esterilidad</b>	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>	<b>P</b>	<b>Test estadístico</b>
<b>Pacientes con LES</b>	13	288	4.51%	0.74 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con SAF</b>	67	484	13.84%	.000	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con Sjögren</b>	4	97	4.12%	.261 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con Behcet</b>	0	18	0.00%	.244 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con ESP</b>	0	35	0.00%	.102 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con PMDM</b>	0	8	0.00%	.439 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con EMTC</b>	0	6	0.00%	.503 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con VANCA+</b>	0	4	0.00%	.585 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con UCTD</b>	31	388	7.99%	.347 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con Vasculitis</b>	0	32	0.00%	.119 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Pacientes con HTAP</b>	0	2	0.00%	.699 (NS)	Chi2 Pearson
<i>Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome Antifosfolípido (SAF), Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP), Polimiositis Dermatomiositis (PMDM), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC), Vasculitis ANCA+ (VANCA+), Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (UCTD) e Hipertensión Arterial Pulmonar (HTAP)</i>					

**Tabla 21. Perfil clínico en pacientes con esterilidad + infertilidad.** Es significativo el número de pacientes con esterilidad e infertilidad y SAF: Síndrome Antifosfolípido.

	Esterilidad + infertilidad	TOTAL	%	P	Test estadístico
Pacientes con LES	3	288	1.04%	.271 (NS)	Chi2 Pearson
Pacientes con SAF	24	484	4.96%	.000	Chi2 Pearson
Pacientes con Sjögren	0	97	0.00%	.165 (NS)	Chi2 Pearson
Pacientes con Behcet	0	18	0.00%	.560 (NS)	Chi2 Pearson
Pacientes con ESP	0	35	0.00%	.414 (NS)	Chi2 Pearson
Pacientes con PMDM	0	8	0.00%	.699 (NS)	Chi2 Pearson
Pacientes con EMTC	0	6	0.00%	.738 (NS)	Chi2 Pearson
Pacientes con VANCA+	0	4	0.00%	.785 (NS)	Chi2 Pearson
Pacientes con UCTD	9	388	2.32%	.406 (NS)	Chi2 Pearson
Pacientes con Vasculitis	0	32	0.00%	.435 (NS)	Chi2 Pearson
Pacientes con HTAP	0	2	0.00%	.847 (NS)	Chi2 Pearson
Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome Antifosfolípido (SAF), Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP), Polimiositis Dermatomiositis (PMDM), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC), Vasculitis ANCA+ (VANCA+), Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (UCTD) e Hipertensión Arterial Pulmonar (HTAP)					

## CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS

**Tabla 22. Perfil inmunológico general de las pacientes con infertilidad.**

	Infertilidad	TOTAL	P	Test estadístico
ANA	45	497	.256 (NS)	Chi2 Pearson
nDNA	6	96	.174 (NS)	Chi2 Pearson
C4 bajo	2	39	.279 (NS)	Chi2 Pearson
C3 bajo	4	33	.734 (NS)	Chi2 Pearson
Coombs+	0	5	.447 (NS)	Chi2 Pearson
ENA screening	0	12	.238 (NS)	Chi2 Pearson
Ro52	3	37	.652 (NS)	Chi2 Pearson
Ro60	1	39	.106 (NS)	Chi2 Pearson

<b>Ro</b>	4	58	.380 (NS)	Chi2 Pearson
<b>LA</b>	2	43	.214 (NS)	Chi2 Pearson
<b>RNP</b>	8	65	.595 (NS)	Chi2 Pearson
<b>SM</b>	0	13	.549 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Jo1</b>	2	20	.960 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Scl70</b>	4	20	.153 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Anti- centr6mero</b>	1	18	.503 (NS)	Chi2 Pearson
<i>Anticuerpos Antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA nativo (nDNA), Complemento 3 bajo (C3 bajo), Complemento 4 bajo (C4 bajo), Prueba de Coombs + (Coombs+), ENA screening (ENA), Anticuerpo antiribonucleoproteína (RNP), Anticuerpo Scl70 o antitopoisomerasa 1 (Scl70)</i>				

**Tabla 23. Anticuerpos antifosfolípido en pacientes con infertilidad:** se detecta una mayor relación significativa en aquellas que presentan Anticuerpo Lúpico (AL) y Anticuerpo Lúpico confirmado (AL confirmado)

	<b>Infertilidad</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>	<b>Test estadístico</b>
<b>AL</b>	67	335	.000	Chi2 Pearson
<b>AL confirmado</b>	6	34	.000	Chi2 Pearson
<b>AL persistente</b>	3	19	.404	Chi2 Pearson
<b>IgG ACL</b>	23	135	.008	Chi2 Pearson
<b>IgG ACL confirmado</b>	3	16	.237	Chi2 Pearson
<b>IgG ACL persistente</b>	3	16	.237	Chi2 Pearson
<b>IgM ACL</b>	30	176	.002	Chi2 Pearson
<b>IgM ACL confirmado</b>	2	15	.007	Chi2 Pearson
<b>IgM ACL persistente</b>	2	13	.746	Chi2 Pearson
<b>IgG AB2</b>	9	39	.008	Chi2 Pearson
<b>IgG AB2 confirmado</b>	0	8	.084	Chi2 Pearson
<b>IgG AB2 persistente</b>	1	7	.002	Chi2 Pearson
<b>IgM AB2</b>	8	46	.111	Chi2 Pearson
<b>IgM AB2 confirmado</b>	0	5	.224	Chi2 Pearson
<b>IgM AB2 persistente</b>	2	9	.370	Chi2 Pearson
<i>Anticoagulante Lúpico (AL), Inmunoglobulina G anticardiolipina + (IgG ACL), Inmunoglobulina M anticardiolipina + (IgM ACL), Inmunoglobulina G AB2 + (IgG AB2), Inmunoglobulina M AB2 + (IgM AB2)</i>				

**Tabla 24. Otros anticuerpos en pacientes con infertilidad:** como dato a destacar hemos detectado relación significativa entre infertilidad y el anticuerpo antitiroglobulina (Anti-TGB) con una P de .047.

	Infertilidad	TOTAL	P	Test estadístico
AMA	0	15	.186 (NS)	Chi2 Pearson
ASMA	2	23	.794 (NS)	Chi2 Pearson
PACA	7	69	.956 (NS)	Chi2 Pearson
Anti-TPO	12	103	.652 (NS)	Chi2 Pearson
Anti-TGB	7	34	.047	Chi2 Pearson
C-ANCA	1	9	.939 (NS)	Chi2 Pearson
P-ANCA	0	4	.496 (NS)	Chi2 Pearson
HLA-B51	1	5	.477 (NS)	Chi2 Pearson
Crioglobulinas	0	18	.147 (NS)	Chi2 Pearson
<i>Anticuerpos AMA o antimitocondrial (AMA), ASMA o anti- músculo liso (ASMA), Anti-TPO o tiroperoxidasa (Anti-TPO), Anti-TBG o tiroglobulina (AntiTGB)</i>				

**Tabla 25. Perfil inmunológico general de las pacientes con esterilidad**

	Esterilidad	TOTAL	P	Test estadístico
ANA	32	497	.599 (NS)	Chi2 Pearson
nDNA	3	96	.129 (NS)	Chi2 Pearson
C4 bajo	4	39	.409 (NS)	Chi2 Pearson
C3 bajo	1	33	.372 (NS)	Chi2 Pearson
Coombs+	0	5	.541 (NS)	Chi2 Pearson
ENA screening	0	12	.342 (NS)	Chi2 Pearson
Ro52	2	37	.711 (NS)	Chi2 Pearson
Ro60	3	39	.851 (NS)	Chi2 Pearson
Ro	3	58	.590 (NS)	Chi2 Pearson
LA	2	43	.550 (NS)	Chi2 Pearson
RNP	2	65	.211 (NS)	Chi2 Pearson
SM	0	13	.323 (NS)	Chi2 Pearson
Jo1	2	20	.960 (NS)	Chi2 Pearson
Scl70	1	20	.732 (NS)	Chi2 Pearson
Anti- centrómero	0	18	.244 (NS)	Chi2 Pearson

*Anticuerpos Antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA nativo (nDNA), Complemento 3 bajo (C3 bajo), Complemento 4 bajo (C4 bajo), Prueba de Coombs + (Coombs+), ENA screening (ENA), Anticuerpo antiribonucleoproteína (RNP), Anticuerpo Scl70 o antitopoisomerasa 1 (Scl70)*

**Tabla 26. Anticuerpos antifosfolípido en pacientes con esterilidad:** se detecta una mayor relación significativa en aquellas que presentan Anticuerpo Lúpico (AL) y Anticuerpo Lúpico confirmado (AL confirmado) con una P de .000. Destacar cómo en infertilidad destacan algunos anticuerpos que en esterilidad no destacan.

	Esterilidad	TOTAL	P	Test estadístico
AL	52	335	.000	Chi2 Pearson
AL confirmado	4	34	.000	Chi2 Pearson
AL persistente	2	19	.404 (NS)	Chi2 Pearson
IgG ACL	10	135	.822 (NS)	Chi2 Pearson
IgG ACL confirmado	1	16	.237 (NS)	Chi2 Pearson
IgG ACL persistente	1	16	.237 (NS)	Chi2 Pearson
IgM ACL	20	176	.014	Chi2 Pearson
IgM ACL confirmados	1	15	.007	Chi2 Pearson
IgM ACL persistentes	1	13	.746	Chi2 Pearson
IgG AB2	5	39	.008	Chi2 Pearson
IgG AB2 confirmados	1	8	.084 (NS)	Chi2 Pearson
IgG AB2 persistentes	2	7	.002	Chi2 Pearson
IgM AB2	2	46	.483 (NS)	Chi2 Pearson
IgM AB2 confirmados	0	5	.021	Chi2 Pearson
IgM AB2 persistentes	1	9	.370	Chi2 Pearson
<i>Anticoagulante Lúpico (AL), Inmunoglobulina G anticardiolipina + (IgG ACL), Inmunoglobulina M anticardiolipina + (IgM ACL), Inmunoglobulina G AB2 + (IgG AB2), Inmunoglobulina M AB2 + (IgM AB2)</i>				

**Tabla 27. Otros anticuerpos en pacientes con esterilidad**

	Esterilidad	TOTAL	P	Test estadístico
AMA	0	15	.288 (NS)	Chi2 Pearson
ASMA	3	23	.245 (NS)	Chi2 Pearson
PACA	1	69	.067 (NS)	Chi2 Pearson
Anti-TPO	11	103	.122 (NS)	Chi2 Pearson



<b>Anti-TGB</b>	3	34	.661 (NS)	Chi2 Pearson
<b>C-ANCA</b>	2	9	.070 (NS)	Chi2 Pearson
<b>P-ANCA</b>	0	4	.585 (NS)	Chi2 Pearson
<b>HLA-B51</b>	0	5	.541 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Crioglobulinas</b>	0	18	.244 (NS)	Chi2 Pearson
<i>Anticuerpos AMA o antimitocondrial (AMA), ASMA o anti- músculo liso (ASMA), Anti-TPO o tiroperoxidasa (Anti-TPO), Anti-TBG o tiroglobulina (AntiTGB)</i>				

**Tabla 28. Perfil inmunológico general de las pacientes con esterilidad + infertilidad**

	<b>Esterilidad + infertilidad</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>	<b>Test estadístico</b>
<b>ANA</b>	19	497	.168 (NS)	Chi2 Pearson
<b>nDNA</b>	0	96	.129 (NS)	Chi2 Pearson
<b>C4 bajo</b>	1	39	.728 (NS)	Chi2 Pearson
<b>C3 bajo</b>	1	33	.603 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Coombs+</b>	0	5	.760 (NS)	Chi2 Pearson
<b>ENA screening</b>	0	12	.635 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Ro52</b>	0	37	.401 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Ro60</b>	0	39	.388 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Ro</b>	1	58	.952 (NS)	Chi2 Pearson
<b>LA</b>	1	43	.805 (NS)	Chi2 Pearson
<b>RNP</b>	1	65	.859 (NS)	Chi2 Pearson
<b>SM</b>	0	13	.621 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Jo1</b>	1	20	.287 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Scl70</b>	1	20	.287 (NS)	Chi2 Pearson
<b>Anti- centrómero</b>	0	18	.560 (NS)	Chi2 Pearson
<i>Anticuerpos Antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA nativo (nDNA), Complemento 3 bajo (C3 bajo), Complemento 4 bajo (C4 bajo), Prueba de Coombs + (Coombs+), ENA screening (ENA), Anticuerpo antiribonucleoproteína (RNP), Anticuerpo Scl70 o antitopoisomerasa 1 (Scl70)</i>				

**Tabla 29. Anticuerpos antifosfolípido en pacientes con esterilidad + infertilidad:** se detecta una mayor relación significativa en aquellas que presentan Anticuerpo Lúpico (AL), Anticuerpo Lúpico confirmado (AL confirmado) y Inmunoglobulina M ACL (IgM ACL).

	<b>Esterilidad + infertilidad</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>	<b>Test estadístico</b>
<b>AL</b>	16	335	.000	Chi2 Pearson
<b>AL confirmado</b>	34	4	.000	Chi2 Pearson
<b>AL persistente</b>	0	19	.404 (NS)	Chi2 Pearson
<b>IgG ACL</b>	5	135	.089 (NS)	Chi2 Pearson
<b>IgG ACL confirmados</b>	1	16	.237 (NS)	Chi2 Pearson
<b>IgG ACL persistentes</b>	1	16	.237 (NS)	Chi2 Pearson
<b>IgM ACL</b>	10	176	.000	Chi2 Pearson
<b>IgM ACL confirmados</b>	2	15	.007	Chi2 Pearson
<b>IgM ACL persistentes</b>	13	0	.746 (NS)	Chi2 Pearson
<b>IgG AB2</b>	3	39	.006	Chi2 Pearson
<b>IgG AB2 confirmados</b>	1	8	.084 (NS)	Chi2 Pearson
<b>IgG AB2 persistentes</b>	1	7	.002	Chi2 Pearson
<b>IgM AB2</b>	1	46	.859 (NS)	Chi2 Pearson
<b>IgM AB2 confirmados</b>	1	5	.021	Chi2 Pearson
<b>IgM AB2 persistentes</b>	0	9	.370 (NS)	Chi2 Pearson
<i>Anticoagulante Lúpico (AL), Inmunoglobulina G anticardiolipina + (IgG ACL),  Inmunoglobulina M anticardiolipina + (IgM ACL), Inmunoglobulina G AB2 + (IgG AB2),  Inmunoglobulina M AB2 + (IgM AB2)</i>				

**Tabla 30. Otros anticuerpos en pacientes con esterilidad + infertilidad:** en este grupo únicamente hemos detectado diferencias significativas en el caso del C-ANCA, pero dado que la N es muy pequeña, no la hemos considerado representativa.

	Esterilidad + infertilidad	TOTAL	P	Test estadístico
AMA	0	15	.595 (NS)	Chi2 Pearson
ASMA	1	23	.364 (NS)	Chi2 Pearson
PACA	0	69	.246 (NS)	Chi2 Pearson
Anti-TPO	2	103	.929 (NS)	Chi2 Pearson
Anti-TGB	1	34	.624 (NS)	Chi2 Pearson
C-ANCA	1	9	.037	Chi2 Pearson
P-ANCA	0	4	.785 (NS)	Chi2 Pearson
HLA-B51	0	5	.760 (NS)	Chi2 Pearson
Crioglobulinas	0	18	.560 (NS)	Chi2 Pearson
<i>Anticuerpos AMA o antimitocondrial (AMA), ASMA o anti- músculo liso (ASMA), Anti-TPO o tiroperoxidasa (Anti-TPO), Anti-TBG o tiroglobulina (AntiTGB)</i>				

## CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS

	Controles	Esterilidad	Infertilidad	Ambos	Total	P	Test estadístico
Media gestaciones	1.01 ± 0.54	0.98 ± 0.129	3.79 ± 0.132	1.5 ± 0.279	1.62 ± 0.064	.000	ANOVA 1 VÍA
Media abortos ± d-e	0.35 ± 0.029	0.37 ± 0.083	2.69 ± 0.084	2.86 ± 0.28		.000	ANOVA 1 VÍA
Media partos	1.21 ± 0.06	0.57 ± 0.11	0.93 ± 0.09	0.48 ± 0.15	1.05 ± 0.048	.000	ANOVA 1 VÍA
Media número IA	1 ± 0.0	2.85 ± 0'264	1 ± 0.00	2.56 ± 0.6	2.5 ± 0.24	.07	ANOVA 1 VÍA
ICSI	0.0 ± 0.001	0.02 ± 0.017	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.001	.001	ANOVA 1 VÍA
FIV	2 ± 0.54	1.98 ± 0.134	1.7 ± 0.26	2.11 ± 0.35	1.96 ± 0.11	.821	ANOVA 1 VÍA
FIV + OD	1	1.86 ± 0'45	1'5 ± 0'5	1.5 ± 0.5	0.98 ± 0.28	.881	ANOVA 1 VÍA

**Tabla 31.** Media de gestaciones, de abortos, de partos, de Inseminaciones Artificiales (IA), Microinyecciones Intracitoplasmáticas (ICSI), Fecundación In Vitro (FIV) y Fecundación In Vitro + Ovodonación (FIV + OD).

## Discusión

En este Trabajo de Fin de Grado hemos querido realizar un estudio de tipo descriptivo sobre las mujeres en edad fértil de la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, para estudiar la posible relación de distintas características demográficas, clínicas, inmunológicas y obstétricas con los parámetros infertilidad, esterilidad y esterilidad + infertilidad.

En cuanto al **perfil clínico**, la presencia de **Lupus Eritematoso Sistémico**, está relacionada con la **infertilidad**, con 16 pacientes con infertilidad de 288 pacientes totales. Con ello corroboraríamos recientes estudios que muestran un riesgo más alto de complicaciones durante el embarazo en mujeres con LES, especialmente en pacientes con la presencia de autoanticuerpos, Síndrome Antifosfolípido, nefritis o Hipertensión Pulmonar<sup>13</sup>. Igualmente se observó que el embarazo en pacientes con LES cursaba con aumento de riesgo de eventos adversos, tanto para la madre como para el feto<sup>14</sup>.

También se observa, una relación de la **infertilidad** con el **Síndrome Antifosfolípido**, con 112 pacientes con infertilidad de 484 pacientes totales. Resulta lógico, dado que uno de los criterios obstétricos del SAF son los abortos de repetición, es decir, la infertilidad.

La presencia de **Síndrome Antifosfolípido** está relacionada también con la **esterilidad**, con 67 pacientes con esterilidad de 484 pacientes totales. Este hallazgo constituye una importante asociación, no siempre encontrada en estudios previos<sup>15</sup>. Por último observamos también su relación con la **esterilidad + infertilidad**, con 24 pacientes con esterilidad + infertilidad de 484 pacientes totales.

Otros estudios afirman que el Síndrome Antifosfolípido se compone de un amplio espectro de manifestaciones obstétricas y clínicas ligadas a la presencia de Anticuerpos Antifosfolípido. La presencia de Anticuerpos Antifosfolípido, especialmente el Test de Anticoagulante Lúpico, está asociado con diversos eventos adversos en el embarazo tales como abortos prematuros, pre-eclampsia e insuficiencia placentaria.<sup>15</sup>

En cuanto a las **características inmunológicas**, se observa la relación del anticuerpo **AL (Anticoagulante Lúpico)** con la **infertilidad**, con 67 pacientes con infertilidad de 335 totales. Estudios confirman la presencia de anticuerpos antifosfolípido (especialmente Anticoagulante Lúpico elevado en cantidades clínicamente significativas) en mujeres con pérdidas fetales recurrentes.<sup>16</sup>

También del **anticuerpo IgG ACL**, con 23 pacientes con infertilidad de 135 totales, **anticuerpo IgM ACL**, con 30 pacientes con infertilidad de 176 totales, **anticuerpo IgG AB2** con 9 pacientes con infertilidad de 39 pacientes totales y por último **Anticuerpo anti- tiroglobulina (Anti-TGB)** con 7 pacientes con infertilidad de 34 pacientes totales. Esto corroboraría los estudios existentes que confirman que la presencia de autoanticuerpos tiroideos maternos está altamente asociada a complicaciones en el embarazo como abortos y partos pretérmino. Y afirman que hay evidencia de que el tratamiento con levotiroxina puede disminuir los riesgos.<sup>17</sup>

Observamos la relación del **anticuerpo AL (Anticoagulante Lúpico)** con la esterilidad, con 52 pacientes con esterilidad de 335 totales. También del **anticuerpo IgM ACL** con 20 pacientes con **esterilidad** de 176 totales y **anticuerpo IgG AB2** con 6 pacientes con esterilidad de 39 totales.

También la relación del anticuerpo **AL (Anticoagulante Lúpico)** con la esterilidad + infertilidad con 16 pacientes con esterilidad + infertilidad de 335 totales. También del **anticuerpo IgM ACL**, con 10 pacientes con esterilidad + infertilidad de 176 totales, **anticuerpo IgG AB2**, con 3 pacientes con esterilidad + infertilidad de 39 totales

Entre las limitaciones del estudio encontramos que se trata de un estudio unicéntrico (Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Universitario Miguel Servet) y retrospectivo (no nos es posible inferir causalidad). En cuanto a la recogida de datos, es posible que durante los primeros años de inclusión de pacientes en la base de datos de la UEAS haya sido subóptima, y en aquellos procesos tales como la FIV, o FIV + ovodonación, es posible que exista un número mayor que aquel que tenemos registrado.

Entre las aportaciones del estudio hemos encontrado que se demuestra que las enfermedades autoinmunes sistémicas presentan asociación clínica e inmunológica con la esterilidad y la infertilidad.

Frente a ello, las Técnicas de Reproducción Asistida han tenido resultados subóptimos, ya que estas mujeres presentaban una menor probabilidad de embarazo y sufrían abortos continuados.

Es por ello que un buen diagnóstico previo de este grupo de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (en las que los síntomas principales se presentan como complicaciones obstétricas) podría poner sobre aviso a los especialistas en Reproducción Asistida y poner en estas mujeres un tratamiento paliativo que minimizara los riesgos<sup>18</sup>.

Un estudio previo de **Anticuerpos Antifosfolípidos** permitiría reconocer aquellas mujeres con mayor riesgo de abortos o morbilidad durante el embarazo y un simple tratamiento con dosis bajas de anticoagulantes como la heparina y/o aspirina<sup>19</sup> podría ayudar a mujeres con SAF y/o LES a conseguir un embarazo a término, tanto si necesitan recurrir a Técnicas de Reproducción Asistida o consiguen el embarazo de forma natural<sup>20</sup>.

## Conclusiones

Las enfermedades autoinmunes sistémicas presentan asociación clínica e inmunológica con la esterilidad y la infertilidad.

Se observa una asociación de **esterilidad** con **Anticuerpos Antifosfolípido** positivos (AAF+) o **Síndrome Cutáneo-Mucoso**, lo que confirmaría el mayor riesgo de aborto y complicaciones obstétricas en este grupo de pacientes.

También se observa una mayor asociación de **infertilidad** en mujeres con **Lupus Eritematoso Sistémico** (LES), pero el impacto más negativo lo observamos en mujeres con **Síndrome Antifosfolípido** (SAF), manifestando problemas tanto de esterilidad como de infertilidad.

Por todo ello creemos que debería recomendarse la realización de rutina del estudio de **Anticuerpos Antifosfolípidos** previo a la aplicación de cualquier Técnica de Reproducción Asistida y remitir a un inmunólogo en caso de detectarse cualquier alteración<sup>21</sup>.

## Bibliografía

---

- <sup>1</sup> Ghina S. Ghazeeri, William H. Kutteh. Immunological testing and treatment in reproduction: frequency assessment of practice patterns at assisted reproduction clinics in the USA and Australia. Division of Reproductive Endocrinology, Department of Obstetrics and Gynecology. University of Tennessee Medical Center, Memphis, Tennessee, USA. Human Reproduction. 2001; Vol.16 (10): 2130-2135.
- <sup>2</sup> Vanrell JA. Esterilidad, subfertilidad e infertilidad: Definición, frecuencia y etiología. In: Fertilidad y Esterilidad Humanas. Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P, eds. Barcelona: P. Masson, 1999:1- 21
- <sup>3</sup> infertility. (n.d.) *Gale Encyclopedia of Medicine*. (2008). Retrieved May 27 2019 from <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/infertility>
- <sup>4</sup> Nahal SK, Selmi C, Gershwin ME. Safety issues and recommendations for successful pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus. J Autoimmun. 2018;93:16–23
- <sup>5</sup> Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-7.
- <sup>6</sup> Cervera, R., Espinosa, Khamashta, M.A. **Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases**. 2nd edition. Elsevier, Amsterdam; 2016
- <sup>7</sup> Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295–306.
- <sup>8</sup> Angel Correa P., Oscar Valderrama C., Raul Angel G., Jaime Sáez C., Ernesto Villablanca O. Síndrome Antifosfolípidos y embarazo. Rev Chil Obstet Ginecol 2002; 67(3): 196-202
- <sup>9</sup> <https://empendium.com/manualmibe/table/B34.16.7-1>.
- <sup>10</sup> Shearn, MA. Sjögren's syndrome Vol 2, Major Problems in Internal Medicine. Philadelphia: WB Saunders; 1971.
- <sup>11</sup> Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. AC&R. 2012; 64(4): 475-87
- <sup>12</sup> Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:691e7.
- <sup>13</sup> Nahal SK, Selmi C, Gershwin ME. Safety issues and recommendations for successful pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus. J Autoimmun. 2018;93:16–23
- <sup>14</sup> Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. Joint, bone, spine. Rev Rhum. 2004;71:178–82.
- <sup>15</sup> Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, Gaybor M, Cordero C, Cabrera S, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev (2012) 11(4):288 95.10.1016/j.autrev.2011.10.006
- <sup>16</sup> Noura Al Jameil, Poonam Tyagi, Amal Al Shenefy. Incidence of anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant factor among women experiencing unexplained recurrent abortion and intrauterine fetal death. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8 (3): 3204-3209.



- 
- <sup>17</sup> Thangaratinam, Shakila et al. "Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 342 d2616. 9 May. 2011, doi:10.1136/bmj.d2616
- <sup>18</sup> Di Rosa, R. et al. In Vitro fertilization and autoimmunity: Evidence from an observational study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 234, 137-142
- <sup>19</sup> Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin 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 *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;**76**:476-485.
- <sup>20</sup> Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* (2010) 49: 281-8
- <sup>21</sup> Zdenka Ulcova-Gallova. The role of antiphospholipid antibodies (aPLs) in infertile women: the long-lasting experience. *Reprod Med Biol* (2015) 14: 49-55