

Revisión de la literatura

El rol de las células linfocíticas en la infertilidad y falla gestacional de mujeres con anticuerpos antifosfolípido.

The role of lymphocytic cells in infertility and gestational failure in women with antiphospholipid antibodies.

Laura Jaramillo-Jaramillo^{1,a}, Sebastián Cerón-Luna^{2,a}, Yulis Lobo-Salas^{2,a}, Carolina Durango-Sánchez^{2,a},
Lina María Martínez-Sánchez^{3,a}

1. Médica, Especialista (E) en Ginecología y Obstetricia.
2. Estudiante de Medicina.
3. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

a. Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Yulis Lobo Salas

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-0500-9405>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: yulis.lobos@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 28 de octubre de 2025.

ACEPTADO: 23 de junio de 2026.

RESUMEN

La infertilidad es una enfermedad frecuente y multifactorial que se define como la imposibilidad de una pareja para lograr un embarazo clínico tras 12 meses de relaciones sexuales frecuentes y sin protección. La infertilidad de causa no explicada es habitual, postulándose que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos podría identificarse dentro de este grupo de pacientes. El objetivo de este artículo es realizar una actualización sobre la evidencia disponible en la literatura acerca del papel de la inmunidad —en especial de los linfocitos— en la génesis de la infertilidad en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Para ello, se llevó a cabo una revisión de artículos publicados en las bases de datos Medline y Google Scholar, principalmente entre los años 2020 y 2022, cuyo tema central fuera la infertilidad, empleando como términos de búsqueda: "infertilidad", "falla gestacional", "anticuerpos antifosfolípidos" y "linfocitos". En conclusión, se han descrito diversas alteraciones en la respuesta inmunitaria que contribuyen al desarrollo de la pérdida gestacional, por lo que resulta indispensable realizar investigaciones adicionales enfocadas en este mecanismo para optimizar el abordaje diagnóstico y las terapias de reproducción asistida.

Palabras clave: Infertilidad, inmunidad, linfocitos, síndrome antifosfolípido.

ABSTRACT

Infertility is a common and multifactorial disease defined as a couple's inability to achieve a clinical pregnancy after 12 months of frequent, unprotected sexual intercourse. Unexplained infertility is frequent, and it is postulated that the presence of positive antiphospholipid antibodies could be identified within this group of patients. The objective of this article is to provide an update on the evidence available in the literature regarding the role of immunity—especially lymphocytes—in the genesis of infertility in women with positive antiphospholipid antibodies. To this end, a review of articles published in the Medline and Google Scholar databases, mainly between the years 2020 and 2022, whose central theme was infertility, was carried out using search terms such as: "infertility", "gestational failure", "antiphospholipid antibodies", and "lymphocytes". In conclusion, various alterations in the immune response that contribute to the development of pregnancy loss have been described; therefore, additional research focused on this mechanism is essential to optimize the diagnostic approach and fertility therapies.

Key words: Infertility, immunity, lymphocytes, antiphospholipid syndrome.

Jaramillo-Jaramillo L, Cerón-Luna S, Lobo-Salas Y, Durango-Sánchez C, Martínez-Sánchez LM. El rol de las células linfocíticas en la infertilidad y falla gestacional de mujeres con anticuerpos antifosfolípido. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(3):58-64.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es una condición caracterizada por la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de más de 12 meses de intentos de concepción sin ayuda, la cual afecta aproximadamente al 15,5% de las mujeres en edad reproductiva.¹

La infertilidad puede tener una variedad de causas y ocurrir tanto en mujeres como en hombres; sin embargo, si bien las causas de la infertilidad a menudo se pueden identificar, en el 10% de las incidencias la infertilidad no tiene una causa clara, formando parte de este porcentaje la asociación entre las pacientes embarazadas que presentan eventos tromboticos y complicaciones obstétricas relacionadas con el síndrome antifosfolípido (SAF).^{2,3}

El SAF se caracteriza por la presencia de trombosis arterial o venosa y comorbilidades materno-fetales, entre las cuales se encuentran las pérdidas fetales recurrentes en mujeres anatómicamente funcionales con presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes, tales como el anticoagulante lúpico, la anti-b2 glicoproteína I y anticardiolipina; si bien es claro que los niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos aumentan la probabilidad de desarrollar eventos tromboticos, el factor que desencadena la activación de dichos anticuerpos no se conoce de forma clara.⁴ Aunque solo un mínimo porcentaje de estas personas llega a desarrollar síndrome antifosfolípido, la incidencia es de alrededor de cinco casos por cada 100.000 personas al año, mientras que la prevalencia es de 40 a 50 casos por cada 100.000 habitantes.⁴

Existen diferentes mecanismos a través de los cuales dichos anticuerpos interfieren con la fertilidad; estos actúan principalmente sobre los fosfolípidos de las células endoteliales y plaquetas, produciendo enfermedades tromboembólicas y vasculopatía placentaria; además, se propone que estos alteran la capacidad de proliferación, liberación e invasión del trofoblasto, interactúan con las células *natural killer* (NK), disminuyen la expresión de moléculas de adhesión, aumentan la apoptosis de células trofoblásticas por unión directa de estos anticuerpos y aumentan la expresión del factor tisular.⁵ Debido a estos mecanismos fisiopatológicos, el SAF con sus debidos anticuerpos está asociado con la infertilidad primaria, interfiriendo así con la decidualización endometrial y, en consecuencia, con las tasas de implantación embrionaria.⁶

Es por esto que en este artículo se pretende dar una idea del rol de las células inflamatorias, en especial los linfocitos, en la infertilidad y la falla gestacional en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos positivos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura disponible en las bases de datos Medline y Google Scholar, siendo el principal criterio

de búsqueda la selección de artículos originales, metaanálisis y artículos de revisión publicados entre enero de 2020 y diciembre de 2022 en español e inglés cuyo tema central fuese la infertilidad femenina, teniendo como subtemas la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos y el papel de los linfocitos en la infertilidad; los términos de búsqueda usados fueron “infertilidad”, “linfocitos”, “falla gestacional” y “síndrome antifosfolípido”. Se revisaron aproximadamente 100 artículos, de los cuales se escogieron aquellos que aportaron en su introducción o discusión datos sobre la epidemiología, definición o diagnóstico de la infertilidad, y que ampliaron el papel de la inmunidad en la fisiopatología de la infertilidad y la falla gestacional, mientras que se descartaron aquellos artículos que no proporcionaron información suficiente sobre lo descrito anteriormente.

DISCUSIÓN

Infertilidad: definición y diagnóstico

La infertilidad es un problema de salud frecuente que se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un desorden reproductivo multifactorial y complejo que se refleja en la imposibilidad de una pareja para lograr clínicamente un embarazo luego de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin uso de métodos anticonceptivos; esto tiene implicaciones psicológicas importantes en la pareja e impacta negativamente en la calidad de vida.⁷⁻¹⁵ Otra definición de infertilidad es la incapacidad de concebir después de un año de relaciones sexuales sin protección en mujeres menores de 35 años o después de un período de seis meses en mayores de 35 años.¹⁶

Los mecanismos causales de infertilidad se pueden clasificar en tres grandes grupos: Causas masculinas por alteraciones cualitativas o cuantitativas del espermograma, causas femeninas y causas mixtas, clasificación que es importante para su enfoque diagnóstico.¹⁵⁻¹⁹

La infertilidad por causas femeninas representa entre el 33% y el 41% de todas las causas de infertilidad; según la OMS, las principales razones de infertilidad femenina se agrupan en alteraciones del aparato reproductor, como la endometriosis, la obstrucción tubárica y las malformaciones uterinas, y en alteraciones anovulatorias, que abarcan desórdenes del eje hipotálamo-hipófisis-gónada y de la secreción de GnRH, falla ovárica prematura, síndrome de ovario poliquístico y baja respuesta ovárica.^{9,15,20-22} Las anomalías tubáricas se identifican como causa de infertilidad en el 35% a 40% de las mujeres afectadas, y su principal etiología es la enfermedad pélvica inflamatoria, pero también se puede alterar la función tubárica por infecciones, daño quirúrgico o adherencias peritubáricas por endometriosis o infecciones, entre otras patologías peritoneales con repercusión en estas estructuras.^{19,23,24} Los factores uterinos representan el 10% y se definen como la falta de

útero o un útero no funcional; esto puede deberse a condiciones congénitas o adquiridas, tales como agenesia uterina, miomas, histerectomía, pólipos, anomalías müllerianas y sinequias.^{19,25} En el 20% de los casos, la causa de infertilidad no se identifica con los métodos diagnósticos habituales, lo que se denomina infertilidad no explicada, ya que los estudios tanto de factores femeninos como masculinos son normales.^{8,26}

El diagnóstico de la infertilidad es desafiante, ya que incluye tanto parámetros subjetivos, como el tiempo de intención de embarazo, pérdidas y desenlaces reproductivos, así como parámetros más objetivos, que son estudios de perfil hormonal y endocrinológico y marcadores de reserva ovárica para la evaluación de la función del sistema reproductor femenino.¹¹

Para el estudio inicial de la pareja con infertilidad, se debe tener en cuenta el espermograma, establecer si hay ovulación, medir la reserva ovárica, el perfil hormonal y realizar estudios de la anatomía tubárica y uterina; además de lo anterior, es importante realizar estudios que den cuenta del estado de salud general, como lo son los niveles de prolactina y la función tiroidea.^{16,20,22}

Se puede afirmar clínicamente que la función ovárica es adecuada y que hay ovulación cuando las mujeres tienen ciclos menstruales regulares y predecibles, pero también es importante medir de forma cuantitativa las hormonas sexuales endógenas; una de las formas de hacerlo es midiendo la progesterona sérica en el día 21 del ciclo; si sus niveles son mayores a 3 ng/mL, esto indica que hay ovulación; otras hormonas que forman parte de los estudios endocrinológicos a realizar son el estradiol, la progesterona, la 17-hidroxiprogesterona y la pregnenolona.^{15,20}

Para la evaluación de la reserva ovárica es común el uso de la hormona antimülleriana, la cual se expresa en los folículos antrales y preantrales y representa un marcador de la función ovárica que se puede medir en cualquier momento del ciclo ovárico.²⁰ La valoración del aparato reproductor femenino es fundamental en el estudio de la infertilidad y existen diferentes modalidades imagenológicas para hacerlo, como la ecografía transvaginal o transabdominal, con la cual se hace inicialmente un rastreo de la anatomía del útero y sus anexos, seguimiento de los folículos en maduración y medición del grosor endometrial; la histerosonografía, con la que se identifican anomalías tubáricas junto con la morfología uterina y cervical; la histeroscopia, que se usa para visualizar de forma directa la cavidad uterina y tiene como ventaja que favorece el manejo quirúrgico de algunas patologías detectadas durante la evaluación, como los pólipos endometriales, aunque también se puede usar en el estudio de la permeabilidad tubárica; y la histerosalpingografía, que es el estándar de oro para la evaluación de la patología tubárica, ya que permite evaluar las paredes y la cavidad uterina, los anexos, el peritoneo y la permeabilidad tubárica sin radiación.^{16,19,20,27}

Pérdida gestacional

La pérdida gestacional está definida como la pérdida que se produce de forma espontánea de un embrión o feto previable, es decir, antes de las 20 a 24 semanas de gestación, dependiendo del límite de viabilidad establecido en el centro. Adicionalmente, cuando se presentan dos o más pérdidas, se establece como una pérdida gestacional recurrente, acorde a lo descrito por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, por sus siglas en inglés). Es necesario resaltar que los embarazos ectópicos y molares no están incluidos en la definición de la pérdida gestacional recurrente.²⁸ Estimar la incidencia de la pérdida gestacional resulta complejo, debido a que no todos los embarazos que se conciben son clínicamente reconocidos, es decir, pasan desapercibidos; dentro de los que sí son identificados, se describe una incidencia de alrededor del 12% al 15%, y se estima que aproximadamente el 1% de las parejas experimentará dos o más pérdidas.²⁹

Existen múltiples causas relacionadas con las pérdidas gestacionales recurrentes, dentro de las que se encuentran causas de tipo genético, anatómico, asociadas a trombofilias, endocrinológicas, infecciosas e inmunitarias, entre otras. Más adelante se exponen las bases fisiopatológicas que evidencian la relación del sistema inmune materno con la pérdida gestacional recurrente.²⁹

Sistema inmune y embarazo

A medida que se desarrolla el embarazo, el cuerpo de la gestante atraviesa una gran variedad de cambios anatómicos y fisiológicos en los diferentes sistemas cuya finalidad es permitir todo el proceso del embarazo desde el momento de la concepción; dichos cambios revierten de forma paulatina durante el posparto.³⁰

La base fundamental que permite las modificaciones anatomofisiológicas mencionadas se deriva de los cambios hormonales que tienen lugar después de la implantación de un óvulo fecundado y la producción de gonadotropina coriónica humana (hCG, por sus siglas en inglés).³⁰ Dentro de dichos cambios fisiológicos, el sistema inmune y todos sus componentes atraviesan diferentes variaciones. Los niveles del complemento (C3a, C4a, C5a), especialmente hacia el segundo y tercer trimestre, se elevan, de la misma manera en que lo hacen las proteínas reguladoras como el factor H.

A nivel celular, los eosinófilos y basófilos no se ven afectados por el embarazo; por el contrario, el recuento de neutrófilos se incrementa desde el primer trimestre; adicionalmente, estas células muestran un transporte retrógrado de enzimas metabólicas, al parecer como una forma de prevención para la regulación metabólica al alza.³¹ Como se mencionó anteriormente, el emba-

razo está acompañado de una compleja cadena de eventos, entre estos, algunos inmunológicos que se requieren para el adecuado desarrollo de este. El feto es considerado como un semialoinjerto; esto se deriva de que el 50% de su carga genética es paterna, razón por la cual es necesario que se genere un mecanismo de tolerancia inmune que prevenga el rechazo del embarazo.³²

El endometrio se convierte en el primer sitio en el cual se da la interacción entre las células fetales y el sistema inmune de la gestante; las células inmunológicas de esta estructura corresponden aproximadamente al 40% de las células deciduales durante el primer trimestre y son las que permiten la inmunomodulación pre- y posimplantatoria, facilitando así la tolerancia al proceso de invasión trofoblástica y, por tanto, a la placenta.³³ En esta interfaz fetomaterna, que es la decidua, la hCG, los estrógenos y los progestágenos se encargan de hacer un reclutamiento de células inmunitarias, siendo el 70% de estas de tipo NK y macrófagos.

Las células NK del útero (uNK) expresan unos receptores de superficie que las diferencian de sus homólogas circulantes a nivel periférico, lo cual les confiere una característica de no citotoxicidad y es lo que permite que las células trofoblásticas que se localizan en el útero no sean destruidas.³⁰ La inmunotolerancia durante el periodo gestacional es inducida por las células T reguladoras (Treg); estas tienen un rol crítico entonces para el adecuado desarrollo del embarazo; adicionalmente, los estudios descritos en la literatura reportan que una reducción de la concentración de Treg, especialmente CD4+ y CD25+, conlleva a pérdidas gestacionales.³⁰

Otras células fundamentales en el proceso son las células dendríticas tolerogénicas (DC), que poseen propiedades inmunosupresoras y a través de esto estimulan la diferenciación de las Treg a nivel endometrial y de otros tejidos.³³ Otro punto para resaltar de las DC es que las que se encuentran en el cérvix también desarrollan una importante función, ya que responden a los antígenos de la pareja que están presentes en el líquido seminal, incluyendo el antígeno leucocitario humano (HLA); mediante esta respuesta inducen tolerancia al complejo mayor de histocompatibilidad clase I paterno, logrando con esto una supresión de la inmunidad antiespermática. Cabe resaltar que la exposición repetida al líquido seminal potencia la acumulación de Treg maternas con especificidad al HLA paterno, favoreciendo la óptima implantación y el desarrollo embrionario proveniente de la misma pareja.³⁴

Las alteraciones a nivel del sistema inmune se reflejan en complicaciones del embarazo; se describe que las Treg circulantes durante la menstruación están funcionalmente disminuidas en las mujeres con aborto espontáneo recurrente; asimismo, hay alteraciones en los ARNm a nivel endometrial en las pacientes con alteraciones en la fertilidad. Esta disminución funcional se traduce en una alteración de la potencia supresiva de las Treg; por tanto,

hay una menor eficacia para lograr suprimir esa proliferación de las células T que responden ante la estimulación con las células alogénicas que contiene el embarazo.³⁴

Anticuerpos antifosfolípidos

La pérdida gestacional recurrente es una causa de infertilidad secundaria a diversas enfermedades; una de ellas es la producida por el síndrome antifosfolípido.³⁵ El SAF se define como una enfermedad autoinmune protrombótica que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos persistentes (APL), trombosis, aborto recurrente y, de forma ocasional, trombocitopenia; debido a que el embarazo es un estado de hipercoagulabilidad fisiológica, las gestantes con SAF tienen un riesgo alto de desarrollar trombosis a pesar de recibir trombo profilaxis.^{6,36} El SAF se puede presentar de forma aislada (primario) o asociado a otra enfermedad autoinmune (secundario).^{6,37}

Los APL son un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de la membrana de la célula endotelial, plaquetas y otras células involucradas en la coagulación.⁶ Estos son evaluados para clasificar el SAF y consisten en los anticuerpos contra beta-2 glicoproteína I (anti-b2GPI), contra la cardiolipina (aCL), y el anticoagulante lúpico (LA).^{38,39}

Se ha demostrado que los APL conducen a una placentación defectuosa al interactuar a nivel de la decidua, induciendo un fenotipo proinflamatorio, con infiltración de neutrófilos, secreción de citocinas y activación del complemento a nivel del trofoblasto.^{38,40} Los efectos nocivos de los APL sugieren que estos podrían estar involucrados en la infertilidad que afecta hasta al 8% de la población.³⁸ Se sugiere que la disfunción reproductiva que implica la infertilidad, la endometriosis y la pérdida del embarazo se asocia con la activación policlonal de células B que tienen que ver con la producción de varios autoanticuerpos, incluyendo los APL.^{38,41}

De igual manera, se plantean diversos mecanismos asociados a la presentación de la pérdida fetal, incluida la modulación de la función del tejido trofoblástico, la activación del factor tisular y de moléculas de adhesión celular, así como el papel de células como monocitos, células endoteliales y plaquetas, debido a que favorecen el desarrollo de trombosis uteroplacentaria e inflamación.^{42,43} (Tabla 1).

Linfocitos

El papel del sistema inmune en la infertilidad es bastante controvertido debido a la presencia de estudios que hablan sobre su papel.⁴⁴ Durante la implantación y el embarazo, se ponen en marcha un sinnúmero de medidas de tolerancia tanto de la madre como del feto. Algunos estudios demuestran que se produce un cambio de Th1 a Th2 (linfocitos T colaboradores), con aumento

de la síntesis de interleucina (IL) IL-10 y una respuesta disminuida de citocinas proinflamatorias como el TTNF- α , IL-1 β e IL-6.⁴⁵⁻⁴⁸ Los linfocitos T y B son poco frecuentes en el sitio de implantación del embrión endometrial, debido a que la población celular dominante de los linfocitos está conformada por las células uNK, las cuales se relacionan con las citocinas y su papel en la creación de un microambiente adecuado para el desarrollo del feto. A pesar de esto, se plantea que estas células pueden ser causantes de abortos o de una mala respuesta al tratamiento de infertilidad, aunque no hay evidencia hasta el momento que pueda confirmar esto.⁴⁹

Sin embargo, en inmunología se ha planteado que la tolerancia empieza a nivel del útero y se demuestra que la pobre invasión del revestimiento uterino por el trofoblasto extraveloso invasor (definido como una capa de células que permiten al embrión adherirse a la capa del útero y formar la placenta) es el defecto principal en algunos trastornos del embarazo e infertilidad, como el aborto espontáneo recurrente, y este está regulado por la interacción entre los receptores inmunoglobulínicos tipo asesinos maternos (KIR) que son expresados por las células asesinas naturales uterinas y su ligando humano.⁴⁴

CONCLUSIONES

La infertilidad es un problema de salud pública multicausal frecuente que afecta a miles de mujeres a nivel global; además, en un gran porcentaje de estas no se encuentra su causa específica. Para el desarrollo del embarazo es importante un funcionamiento adecuado del sistema inmune para permitir la correcta implantación y desarrollo del embrión; sin embargo, en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos se han descrito alteraciones en el papel de la inmunidad que contribuyen a la instauración de la falla gestacional, por lo que son necesarios más estudios con énfasis en esto con el objetivo de mejorar el enfoque diagnóstico y las terapias de fertilidad.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA (IAG)

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IAG), Modelos de Lenguaje a Gran Escala (LLM) ni tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial (IA) en ninguna de las etapas de conceptualización, redacción, procesamiento de datos o creación de imágenes de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Soria-Contreras DC, Oken E, Tellez-Rojo MM, Rifas-Shiman SL, Perng W, Chavarro JE. History of infertility and long-term weight, body composition, and blood pressure among women in Project Viva. *Ann Epidemiol.* 2022; 74:43-50. DOI: 10.1016/.

Tabla 1. Proceso de coagulación modificado por APL.	
Proceso	Molécula afectada
Inhibición	Actividad de la proteína C
	Actividad de la proteína S
	Actividad antitrombina
	inhibidor de la vía del factor tisular (TPFI)
	Fibrinólisis
Inducción	Factor tisular en células endoteliales y monocitos
	Agregación plaquetaria
	Receptores de adhesión de células endoteliales
Aumento	Depósito de protrombina
	Formación de trombina
Activación	Factor XI

annepidem.2022.06.033.

2. Ramanarayanan D., Barnes S, Kumler A. Global Fertility Rates and the Role of Infertility. *Global Health & Gender Policy Brief.* 2022.

3. Camarena-Cabrera DM, Rodriguez-Jaimes C, Acevedo-Gallegos S, Gallardo-Gaona JM, Velazquez-Torres B, Ramírez-Calvo JA. Controversies concerning the antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Reumatol Clin.* 2017; 13(1):30-6. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.04.011.

4. Zapata-Marín MF, Pinzón-Reyes GM, Cabrera-Vega EN, Salazar-Ibarra BF, Carrión-Ordóñez RR, Gallón-Estrada D, *et al.* Enfoque del síndrome antifosfolípidos en el embarazo. *Ciencia Latina.* 2022; 6(3):1586-97.

5. Calvo-Betancourt LS, Bolívar-Mejía A, Alarcón-Olave C, Contreras-García GA. Aborto Recurrente de Etiología Autoinmune. *Revista médica Risaralda.* 2014; 20():107-13.

6. Rodrigues VO, Soligo AGES, Pannain GD. Antiphospholipid Antibody Syndrome and Infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41(10):621-7. DOI: 10.1055/s-0039-1697982.

7. Akbari M, Mohebi M, Berjis K, Ghahremani A, Modarresi MH, Ghafouri-Fard S. A novel variant in TLE6 is associated with embryonic developmental arrest (EDA) in familial female infertility. *Sci Rep.* 2022; 12(1). DOI: 10.1038/s41598-022-22687-y.

8. Aramesh S, Azizi-Kutenaee M, Najafi F, Ghaffari P, Taghavi SA. Granulocyte colony stimulating factor (GCSF) did not affect the fertility outcomes in women with unexplained infertility after intrauterine insemination: a randomised clinical trial. *J Obstet Gynaecol.* 2022; 42(6):2480-5. DOI: 10.1080/01443615.2022.2080534.

9. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, Lifestyle, and

- Female Infertility. *Reprod Sci.* 2021; 28(3):617-38. DOI: 10.1007/s43032-020-00279-3.
10. Bezaad R, Omrani SE, Benbella A, Assarag B. Access to infertility care services towards Universal Health Coverage is a right and not an option. *BMC Health Serv Res.* 2022; 22(1):1089. DOI: 10.1186/s12913-022-08456-7.
11. Kohil A, Chouliaras S, Alabduljabbar S, Lakshmanan AP, Ahmed SH, Awwad J, *et al.* Female infertility and diet, is there a role for a personalized nutritional approach in assisted reproductive technologies? A Narrative Review. *Front Nutr.* 2022; 9. DOI: 10.3389/fnut.2022.927972.
12. Lin J, Ma H, Li H, Han J, Guo T, Qin Z, *et al.* The Treatment of Complementary and Alternative Medicine on Female Infertility Caused by Endometrial Factors. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022. DOI: 10.1155/2022/4624311.
13. Liu L, Li C, Sun X, Liu J, Zheng H, Yang B, *et al.* Chlamydia infection, PID, and infertility: further evidence from a case-control study in China. *BMC Womens Health.* 2022; 22(1):294. DOI: 10.1186/s12905-022-01874-z.
14. Soria-Contreras DC, Oken E, Tellez-Rojo MM, Rifas-Shiman SL, Perng W, Chavarro JE. History of infertility and long-term weight, body composition, and blood pressure among women in Project Viva. *Ann Epidemiol.* 2022; 74:43-50. DOI: 10.1016/j.annepidem.2022.06.033.
15. Jia Y, Wang Z, Feng Y, Wang M, Jiang L, Yu Z, *et al.* Steroids. 2022; 186:. DOI: 10.1016/j.steroids.2022.109086.
16. Kondagari L, Kahn J, Singh M. Sonography Gynecology Infertility Assessment, Protocols, And Interpretation. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
17. Pace C, Argirò R, Casadei L, Cesareni M, Orlacchio A. Comparison between X-ray-hysterosalpingography and 3 Tesla magnetic resonance-hysterosalpingography in the assessment of the tubal patency in the cause of female infertility. *Radiol Med.* 2022; 1-10. DOI: 10.1007/s11547-022-01556-8.
18. Rosa AC, Pacchiarotti A, Addis A, Ciardulli A, Belleudi V, Davoli M, *et al.* Effectiveness and safety of gonadotropins used in female infertility: a population-based study in the Lazio region, Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022; 78(7):1185-96. DOI: 10.1007/s00228-022-03330-1.
19. Toufig H, Benameur T, Twfieg ME, Omer H, El-Musharaf T. Evaluation of hysterosalpingographic findings among patients presenting with infertility. *Saudi J Biol Sci.* 2020; 27(11):2876-82. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.08.041.
20. Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
21. Blasco V, Pinto FM, Fernández-Atucha A, Dodd NP, Fernández-Sánchez M, Candenás L. Female Infertility Is Associated with an Altered Expression Profile of Different Members of the Tachykinin Family in Human Granulosa Cells. *Reprod Sci.* 2022. DOI: 10.1007/s43032-022-00998-9.
22. Jakubczyk P, Paja W, Pancierz K, Cebulski J, Depciuch J, Uzun Ö, *et al.* Determination of idiopathic female infertility from infrared spectra of follicle fluid combined with gonadotrophin levels, multivariate analysis and machine learning methods. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022; 38. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2022.102883.
23. Bohîlțea RE, Mihai BM, Stănică CD, Gheorghe CM, Berceanu C, Dima V, *et al.* Technical Tips and Tricks after 10 Years of HyFoSy for Tubal Patency Testing. *J Clin Med.* 2022; 11(19):5946. DOI: 10.3390/jcm11195946.
24. Pei R. Comparison of Effectiveness as well as Advantages and Disadvantages of Different Dimensions of Hysterosalpingo-Contrast Sonography for Diagnosis of Lesions Associated with Female Infertility. *Comput Math Methods Med.* 2022. DOI: 10.1155/2022/7508880.
25. Sallée C, Margueritte F, Marquet P, Piver P, Aubard Y, Lavoué V, *et al.* Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. *J Clin Med.* 2022; 11(16):4907. DOI: 10.3390/jcm11164907.
26. Lee JW, Hyun MK, Ang L. Complementary therapy for female infertility: protocol for an overview of systematic reviews. *Integr Med Res.* 2020; 9(1):62-4. DOI: 10.1016/j.imr.2020.01.010.
27. Stamenov GS, Vitale SG, Della Corte L, Vilos GA, Parvanov DA, Nikolova DN, *et al.* Hysteroscopy and female infertility: a fresh look to a busy corner. *Hum Fertil (Camb).* 2022; 25(3):430-46. DOI: 10.1080/14647273.2020.1851399.
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020; 113(3):533-5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.025.
29. Li Yh, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Au J Gen Practice.* 2018;47(7):432-6. DOI: 10.31128/AJGP-01-18-4459.
30. Fuhler GM. The immune system and microbiome in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020;4 4-45. DOI: 10.1016/j.bpg.2020.101671.
31. Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Front Immunol.* 2020; 11. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575197.
32. Saito S, Shima T, Nakashima A. Immunological Maladaptation. En: Saito S. Preeclampsia, basic, genomic and clinical. 1 Ed. Singapur: Springer Nature; 2018. p. 65-84.
33. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kuttah WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(98):1-19. DOI: 10.1038/s41572-020-00228-z.
34. Deshmukh H, Way SS. Immunological basis for recurrent fetal loss and pregnancy complications. *Annu Rev Pathol.* 2019; 24(14):185–210. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012743.
35. Galindo GCG, Bernárdez ZFJ, Hernández MI, Ayala AR. Síndrome antifosfolipídico y reproducción humana. *Ginecol Obstet Méx* 2007; 75:277-85.
36. Elgendy IY, Fogerty A, Blanco-Molina Á, Rosa V, Schellong S, Skride A, *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of Women Presenting with Venous Thromboembolism during Pregnancy and Postpartum Period: Findings from the RIETE Registry. *Thromb*

- Haemost. 2020; 120(10):1454-62. DOI: 10.1055/s-0040-1714211.
37. D'Ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(9):901-8. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.05.004.
38. Chighizola CB, de Jesus GR. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Lupus*. 2014; 23(12):1232-8. DOI: 10.1177/0961203314529171.
39. 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(2):295-306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
40. Miko E, Manfai Z, Meggyes M, Barakonyi A, Wilhelm F, Varnagy A, *et al*. Possible role of natural killer and natural killer T-like cells in implantation failure after IVF. *Reprod Biomed Online*. 2010; 21(6):750-6. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.07.012.
41. Gleicher N, Liu HC, Dudkiewicz A, Rosenwaks Z, Kaberlein G, Pratt D, *et al*. Autoantibody profiles and immunoglobulin levels as predictors of in vitro fertilization success. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170(4):1145-9. DOI: 10.1016/s0002-9378(94)70110-5.
42. Yang Z, Shen X, Zhou C, Wang M, Liu Y, Zhou L. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Lupus*. 2021; 30(1):70-9. DOI: 10.1177/0961203320967097.
43. Salmon JE, de Groot PG. Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2008; 17(5):405-11. DOI: 10.1177/0961203308090025.
44. Alecsandru D, García-Velasco JA. Immunology and human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015; 27(3):231-4. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000174.
45. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017; 53(1):78-86. DOI: 10.1007/s12016-016-8586-z.
46. Denney JM, Nelson EL, Wadhwa PD, Waters TP, Mathew L, Chung EK, *et al*. Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy. *Cytokine*. 2011; 53(2):170-7. DOI: 10.1016/j.cyto.2010.11.005.
47. Lorzadeh N, Kazemirad N, Kazemirad Y. Human immunodeficiency: Extragenital comorbidities of infertility in women. *Immun Inflamm Dis*. 2020; 8(3):447-57. DOI: 10.1002/iid3.327.
48. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(3):429-38. DOI: 10.1093/humupd/dmt056.
49. Díaz-Hernández I, Alecsandru D, García-Velasco JA, Domínguez F. Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction. *Hum Reprod Update*. 2021; 27(4):720-46. DOI: 10.1093/humupd/dmaa062.