

Preeclampsia y embarazos logrados por fecundación *in vitro*, ¿tienen alguna relación?

(Preeclampsia and pregnancies achieved by *in vitro* fertilization, are they related?)

Mariana Peña Miranda¹, Daniela Sequeira Calderón², Jerchell Barrantes- Solórzano³

Resumen

La utilización de técnicas de reproducción asistida como la fertilización *in vitro* ha ido en ascenso en las últimas décadas con hasta 8 millones de recién nacidos concebidos de esta forma desde 1978, cuando se dio el nacimiento de la primera persona concebida por este método. La reproducción asistida se ha asociado con un aumento en la incidencia de múltiples complicaciones obstétricas y perinatales como la preeclampsia. Este artículo expone una revisión narrativa sobre la asociación entre fecundación *in vitro* y preeclampsia; con los factores maternos y el procedimiento mayormente asociado, junto con las medidas que han sido propuestas para reducir este riesgo.

Descriptores: Preeclampsia, fecundación *in vitro*, reproducción, aspirina

Abstract

The use of assisted reproduction techniques such as *in vitro* fertilization has been increasing in recent decades, with up to 8 million newborns conceived this way since 1978, when the first person conceived by this methods was born. Assisted reproduction has been associated with an increase in the incidence of multiple obstetric and perinatal complications such as preeclampsia. This article presents a narrative review of the association between *in vitro* fertilization and preeclampsia, with the most commonly associated maternal factors and procedure, along with measures that have been proposed to reduce this risk.

Keywords: Preeclampsia, *in vitro* fertilization, reproduction, aspirin

Fecha de recibido: 16, septiembre, 2024

Fecha de aceptado: 21, mayo, 2025

Se estima que aproximadamente 8 millones de recién nacidos han sido concebidos por medio de fertilización *in vitro* (FIV) desde 1978, cuando se dio el nacimiento de la primera persona concebida por esta técnica.¹ La FIV es un método de reproducción asistida con una tasa estimada de nacimientos vivos de 30-40% por cada transferencia embrionaria.²

La FIV se ha asociado a un aumento en la incidencia de múltiples complicaciones obstétricas y perinatales como parto de pretérmino, bajo peso al nacer, restricción de crecimiento intrauterino y preeclampsia.³ Esta revisión busca indagar la relación entre FIV y preeclampsia: qué factores maternos y del procedimiento se han visto mayormente asociados a esta complicación y qué medidas se han propuesto para reducir este riesgo.

Afiliación Institucional:

¹Universidad de Costa Rica, Escuela de Medicina, Programa de Posgrado en Ginecología y Obstetricia, San José Costa Rica.

0000-0003-0753-7217

²Universidad de Costa Rica, Escuela de Medicina, Programa de Posgrado en Ginecología y Obstetricia, San José Costa Rica.

0009-0006-0312-6444

³Caja Costarricense de Seguro Social, Unidad de Medicina Reproductiva de Alta Complejidad. Universidad de Costa Rica, Escuela de Medicina, Programa de Posgrado en Ginecología y Obstetricia. San José Costa Rica.

0009-0001-5856-0645

Abreviaturas:

FIV: fertilización *in vitro*.

Fuentes de apoyo: No existe financiamiento externo para esta investigación y no representa gastos adicionales para la Caja Costarricense de Seguro Social.

Conflictos de interés: No hay ningún conflicto de interés.

✉ dsequeira.c@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

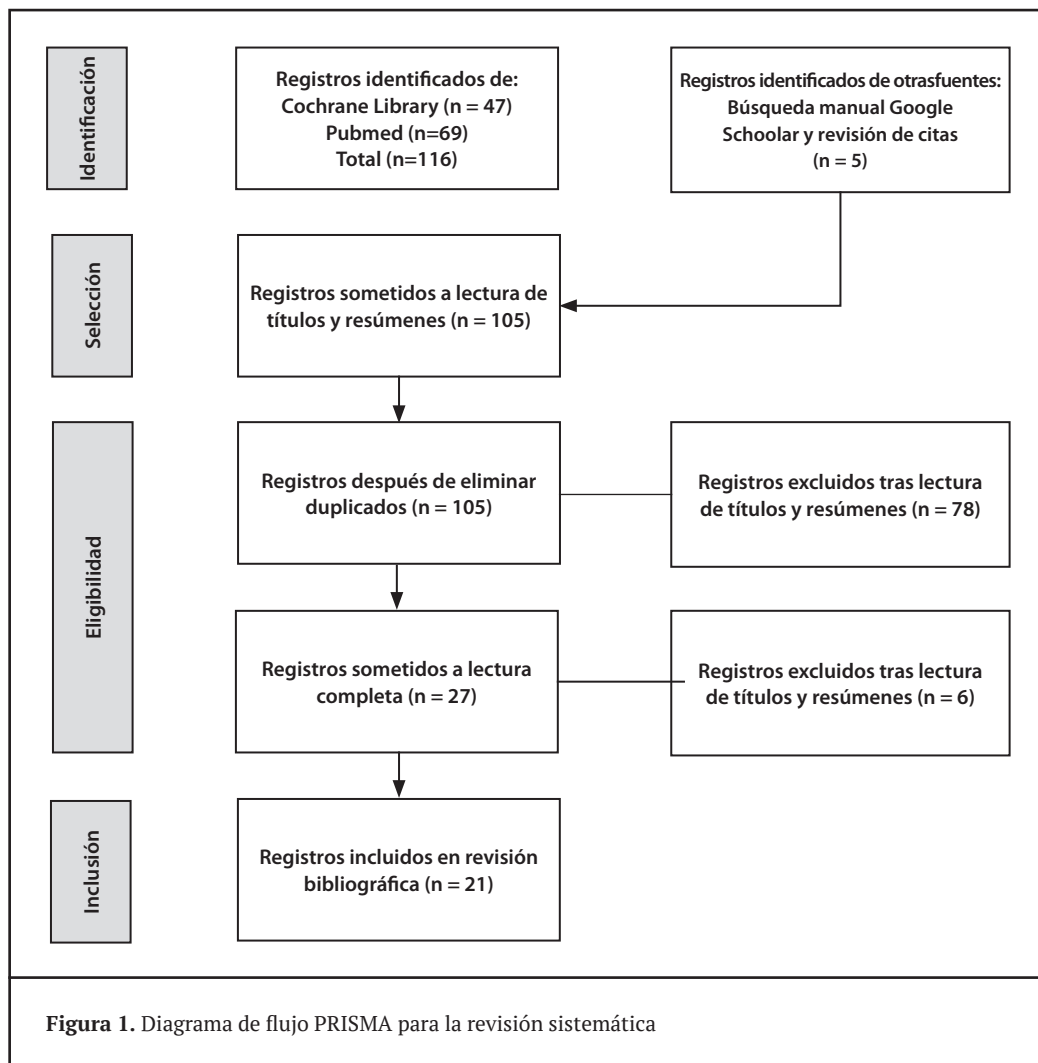
Métodos

En esta revisión se utilizaron las bases de datos de Pubmed, Cochrane y Google Scholar para identificar los artículos más relevantes publicados en los últimos 10 años sobre la correlación entre embarazos logrados por FIV y el desarrollo de preeclampsia. Los términos de búsqueda fueron: preeclampsia, fertilización *in vitro* y medicina reproductiva, así como sus respectivas traducciones al inglés. Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis, estudios aleatorizados y controlados, revisiones narrativas y revisiones sistemáticas.

Resultados

En este contexto de reproducción humana asistida con FIV y su relación con la preeclampsia, para este

análisis se incluyeron 21 artículos publicados (figura 1). En el estudio de Gui et al publicado en 2020, se comparó la incidencia de preeclampsia en embarazos logrados por concepción espontánea (CE) y por FIV, con una población de 4601 y 109884 mujeres en cada grupo, respectivamente. La FIV se llevó a cabo por medio de la inyección de esperma intracitoplasmático (ICSI) con transferencia embrionaria en fresco o tras criopreservación. Se excluyeron pacientes con factores de riesgo ya conocidos para preeclampsia como hipertensión crónica, lupus, síndrome antifosfolípido, antecedente de preeclampsia, síndrome de ovario poliquístico, diabetes pregestacional y enfermedad renal o cardíaca. Se compararon embarazos únicos y múltiples en dos grupos separados: 4601 mujeres con embarazos logrados por FIV y 109884 mujeres con embarazos espontáneos, en los cuales el diagnóstico de preeclampsia fue del 6.1% y 1.0% ($p < 0.01$) respectivamente.



En comparación con mujeres con CE, las embarazadas por FIV tuvieron 2.6 veces mayor posibilidad de desarrollar preeclampsia ($p < 0.01$), teniendo en cuenta edad materna, paridad, peso al momento del nacimiento

y edad gestacional. De las pacientes que desarrollaron preeclampsia de ambos grupos, se presentaron criterios de gravedad más comúnmente en las pacientes de FIV en comparación a la de CE (40% frente a 24.1%, $p = 0.025$).³

Influencia del endometrio

De nuevo, en el estudio anteriormente mencionado que contrasta el desarrollo de preeclampsia en pacientes con embarazos espontáneos en comparación con embarazos logrados por FIV, destaca una probable placentación deficiente como causa de la incidencia aumentada de preeclampsia en embarazos logrados por FIV. Se considera que la estimulación ovárica y los niveles suprafisiológicos de estradiol resultantes generan un ambiente endometrial subóptimo para la placentación. Por esta razón, la transferencia embrionaria en fresco realizada a pocos días de la punción ovárica podría elevar el riesgo de preeclampsia durante el embarazo. Debido al riesgo de hiperestimulación ovárica, ha aumentado la tendencia a diferir la transferencias embrionarias mediante la criopreservación de todos los embriones, estrategia conocida como “freeze all”. Durante el intervalo entre la punción ovárica y la transferencia diferida, se procura optimizar las condiciones endometriales para implantación.⁴

Se han descrito tres opciones de cómo preparar el endometrio para la transferencia embrionaria después del proceso de “freeze all”: el ciclo natural de la paciente, la terapia de hormonal y la medicación para inducción de la ovulación. Las tres técnicas no han presentado diferencias significativas en cuanto a las tasas de implantación, embarazo y nacidos vivos.⁴ Se ha observado que los embarazos logrados mediante transferencia de embriones criopreservados, en los que la preparación endometrial se realizó por medio del ciclo natural o inducción de la ovulación, tienen una menor incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo en comparación con aquellos preparados mediante terapia hormonal. Se estipula entonces que el cuerpo lúteo podría jugar un rol fundamental en la placentación adecuada, al secretar sustancias esteroideas, citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento, entre otros.⁵

Rol del cuerpo lúteo en estas pacientes

Por otra parte, en el ensayo de Wang et al publicado en 2020, se evaluaron 14373 embarazos logrados mediante transferencia de embriones criopreservados, 10211 pacientes en su ciclo natural y 4162 con tratamiento hormonal que inhibe la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. Los resultados evidenciaron la aparición de preeclampsia en el 3.8% en mujeres en ciclo natural y en un 8.6% bajo tratamiento hormonal ($p < 0.01$). Lo anterior, a pesar de que antes de la transferencia de un embrión criopreservado se suplementa con estradiol y progesterona, mientras que otras sustancias vasoactivas producidas por el cuerpo lúteo no se administran de forma rutinaria.⁶

Otro ensayo comparó la velocidad de la onda de pulso femoral y carotídeo, en conjunto con el tiempo de tránsito de la onda de pulso femoral y carotídeo, en mujeres de tres distintos grupos: con embarazos espontáneos

con transferencia de embrión criopreservado tras estimulación hormonal para preparación del endometrio (sin la presencia de cuerpo lúteo) y con transferencia embrionaria en fresco tras FIV o estimulación ovárica (con uno o varios cuerpos lúteos). El objetivo del estudio era valorar la adaptación cardiovascular durante su embarazo.⁷

En los grupos que concibieron de forma espontánea o por FIV con uno o varios cuerpos lúteos, se registró una reducción de la velocidad de la onda de pulso femoral y carotídeo de ~1 m/s durante el embarazo. El nadir se alcanzó entre la semana 22-25 de gestación, similar a lo esperado. Por el contrario, en el grupo de pacientes sin cuerpo lúteo, no se documentó dicho descenso. Con respecto al tiempo de tránsito de la onda de pulso femoral y carotídeo en los grupos con cuerpo lúteo, se observó el aumento esperado, mientras que en las pacientes sin cuerpo lúteo no se documentó ningún cambio relevante.⁷

En esta misma publicación, que se evaluó la influencia del cuerpo lúteo en la evolución de los embarazos en ciclo natural en comparación con los de ciclos con tratamiento hormonal y sin cuerpo lúteo, se recalca que la ausencia del cuerpo lúteo en los ciclos en este último grupo genera una carencia en la circulación de sustancias vasoactivas producidas exclusivamente por el cuerpo lúteo, como es el caso de la relaxina. Esto puede generar alteraciones vasculares desde la gestación temprana, lo que a su vez puede incrementar el riesgo de preeclampsia.⁴

Es decir, mientras que los embarazos espontáneos generalmente se desarrollan en presencia de un cuerpo lúteo, la fecundación in vitro implica dos escenarios opuestos: por un lado, la formación de números suprafisiológicos de cuerpos lúteos asociados a la estimulación ovárica en ciclos de FIV frescos y, por otro, la supresión hipotalámico-hipofisaria y la consecuente ausencia de cuerpos lúteos en los ciclos artificiales utilizados en transferencias programadas luego de la terapia hormonal o casos de parejas receptoras de donación de gametos femeninos.⁷

Baja reserva ovárica como predictor del riesgo de preeclampsia

Durante la vida de las mujeres, la reserva ovárica (ovocitos remanentes en los ovarios) disminuye en forma exponencial.⁸ Su tamaño puede ser estimado por marcadores bioquímicos o datos ultrasonográficos. El marcador bioquímico más aceptado para su evaluación es la cuantificación de la hormona antimülleriana (HAM), producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales pequeños, por lo que su nivel se correlaciona con la cantidad de gametos remanentes. Los niveles de HAM aumentan hasta aproximadamente los 25 años y luego disminuyen progresivamente hasta la menopausia.⁹ Por medio del ultrasonido, se puede realizar el conteo de folículos antrales (CFA) con el objetivo de cuantificar los folículos de 2-9 mm.¹⁰

En este sentido, en el año 2011 la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) publicó los criterios de Bolonia para definir la pobre respuesta ovocitaria de algunas pacientes ante la estimulación hormonal durante los tratamientos de infertilidad. Para categorizar dentro de ese grupo, una paciente debe cumplir dos de los siguientes tres criterios: edad materna superior a los 40 años, antecedente de una pobre respuesta ovocitaria en un ciclo de estimulación previo (recuperación de <3 ovocitos en un ciclo de estimulación estándar) y una prueba de reserva ovárica alterada (HA menor a 0.5-1.1) o un CFA menor a 5-7 folículos.¹¹

Se ha visto que pacientes que cumplen el criterio para una baja reserva ovárica tienen mayor riesgo de preeclampsia. Un estudio comparó los grupos de mujeres que tuvieron un embarazo mediante FIV con el antecedente de una baja reserva ovárica y un grupo control con una reserva normal. Las pacientes con una baja reserva presentaron preeclampsia en el 8.1% de los casos, en comparación al grupo control que registró un 2.7% ($p=0.003$). En el mismo estudio, después del parto se analizaron las placentas y se documentó que las de las pacientes con baja reserva ovárica tenían una mayor cantidad de lesiones vasculares por mala perfusión.¹²

Papel de la donación de gametos

La donación de ovocitos es un recurso utilizado en tecnologías de reproducción asistida con una amplia gama de indicaciones. Entre las más importantes están la insuficiencia ovárica prematura, la edad reproductiva femenina avanzada, las enfermedades hereditarias y la subrogación gestacional por contraindicaciones de embarazo. Diversos estudios que comparan embarazos logrados mediante ovodonación ante concepciones naturales han reportado consistentemente una mayor prevalencia de preeclampsia en los primeros, lo que podría explicar los resultados perinatales más desfavorables en ese grupo. Sin embargo, los estudios que compararon los embarazos con ovodonación frente a aquellos logrados por FIV con ovocitos autólogos han sido conflictivos.¹³

En un estudio sueco que incluyó a 259 mujeres sometidas a FIV con ovodonación, se investigó si los embarazos logrados mediante ovodonación y transferencia de un solo embrión presentaban mayores complicaciones obstétricas en comparación con un grupo de 515 mujeres que utilizaron sus propios ovocitos. Los principales hallazgos de este estudio indicaron un aumento de las complicaciones del embarazo, incluyendo un incremento de cuatro veces en el riesgo de trastornos hipertensivos gestacionales y preeclampsia, en un grupo de mujeres jóvenes y sanas que recibieron un embrión único en sus tratamientos de ovodonación.¹³

Esta publicación corresponde al más grande estudio de cohortes que utiliza casos y controles para examinar el efecto de ovodonación y los resultados obstétricos y perinatales. Los hallazgos pueden tener implicaciones para la práctica e indican que las mujeres con embarazos logrados por ovodonación podrían beneficiarse de la profilaxis con aspirina en el embarazo temprano.¹³

La información sobre embarazos logrados por donación de gametos masculinos es escasa y la mayoría de estudios disponibles se han realizado en pacientes sometidas a inseminaciones intrauterinas con semen de donadores y no a FIV. Se ha propuesto la hipótesis de que el contacto de la mucosa vaginal u oral de la mujer con el semen de su pareja podría reducir el riesgo de preeclampsia debido a la tolerancia inmunológica que desarrolla la mujer ante las proteínas específicas del semen.¹⁴ En este contexto, se ha observado que las parejas con relaciones sexuales sin métodos de barrera, con hijos previos o con práctica frecuente de sexo oral, presentan menor riesgo de desarrollar preeclampsia en embarazos futuros. Consecuentemente, las mujeres que se embarazan por medio de inseminación con semen de donador sin haber tenido esa exposición han mostrado una incidencia de preeclampsia de hasta un 9%, en comparación con hasta un 5% de aquellas que concibieron por inseminación con semen de su pareja.¹⁴ A pesar de no haber estudios claros que evalúen esta correlación en embarazos logrados por FIV con gametos masculinos donados, se podría esperar una tendencia similar.

Embarazo gemelar espontáneo frente a embarazo logrado por FIV

La incidencia de embarazos gemelares ha aumentado durante las últimas cuatro décadas.¹⁵ La tasa de preeclampsia aumenta en el embarazo gemelar en comparación con el embarazo único, con un riesgo relativo (RR) de 3,50 para gemelos dicoriónicos y de 2,61 para gemelos monocoriónicos.¹⁶

En un estudio israelí del año 2018, que incluyó a 4 448 pacientes con embarazos gemelares, se comparó la incidencia de preeclampsia en embarazos gemelares espontáneos frente a aquellos logrados por fecundación *in vitro*. La principal conclusión de ese estudio fue que la preeclampsia es más común en embarazos gemelares logrados por FIV. Además, en las gestaciones gemelares logradas por FIV, la preeclampsia se asoció a un mayor riesgo de parto prematuro, menor peso al nacer y mayor tasa de cesárea. Sin embargo, no se observó diferencia en los resultados neonatales a corto plazo entre los dos grupos.¹⁵

Profilaxis con aspirina

Recientemente en 2021, la US Preventive Services Task Force (USPSTF por sus siglas en inglés, Grupo Especial de Servicios Preventivos de los EE. UU.) y, consecuentemente, la Asociación Americana de Ginecología y Obstetricia, agregaron los embarazos logrados por FIV a la lista de riesgo “moderado” para desarrollo de preeclampsia. Actualmente, este factor de riesgo sería criterio suficiente para recomendar el manejo a partir de la semana 12 con aspirina a dosis bajas de 81 mg diarios.¹⁷

El estudio de Chaemsaitong et al no mostró mayores beneficios de iniciar el tratamiento con aspirina antes de la semana 11 con respecto a la aparición de la preeclampsia en paciente de FIV, pero sí lograron reducir los partos pretérmino.¹⁸

Por otra parte, en un metaanálisis reciente se describe que la aspirina es altamente eficaz en la reducción de las tasas de preeclampsia si se inicia antes de las 16 semanas de edad gestacional, pero no confiere ningún efecto beneficioso cuando se inicia después ese momento. El efecto sobre las tasas de preeclampsia se debe principalmente a una reducción de las formas graves y prematuras del trastorno; sin efectos beneficiosos significativos sobre la preeclampsia a término. Se plantea la existencia de un efecto dosis-respuesta cuando se inicia la aspirina antes de las 16 semanas de edad gestacional, ya que corresponde al momento en que se completa la placentación, con el efecto maximizado a dosis diarias superiores a 100 mg.¹⁹

La aspirina, en dosis inferiores a 300 mg, inactiva de forma selectiva e irreversible la enzima COX-1, lo que suprime la producción de prostaglandinas y tromboxano e inhibe la agregación plaquetaria. Es desconocido el mecanismo por el cual la aspirina previene la preeclampsia, lo descrito hasta ahora es en gran medida especulativo y se basa en investigaciones *in vitro*.¹⁹ Algunos de los posibles mecanismos propuestos incluyen la mejoría en el proceso de placentación, la inhibición de la agregación plaquetaria y su efecto antitrombótico —lo que conduce a niveles más bajos de infarto placentario—, así como los efectos antiinflamatorios y estabilización endotelial.²⁰

El estudio ASPRE (Aspirin for evidence-based PREEclampsia prevention) se basó en la evidencia de otras publicaciones que sugiere que aproximadamente el 30% de las mujeres no responden al efecto de la aspirina a una dosis diaria de 81 mg y que sólo el 5% no responden a sus efectos a una dosis diaria de 162 mg.¹⁹

Con base en lo anterior, mujeres con alto riesgo fueron asignadas al azar y ciegamente para recibir 150 mg diarios de aspirina (n= 789) o placebo (n=822), desde

las 11 a 14 semanas de edad gestacional hasta la semana 36 o el parto, lo que ocurriera primero. Se demostró que la aspirina redujo la ocurrencia de preeclampsia prematura en un 62% (1,6% frente a 4,3% con placebo), razón de posibilidades (Odds ratio, OR): 0,38 IC 95%: 0,20 a 0,74; p=0,004). Cabe destacar que, aunque se observó una tendencia no significativa hacia una mayor reducción de preeclampsia en edades gestacionales tempranas, no se evidenció una reducción significativa en la tasa de preeclampsia a término.²¹

Por último, se ha vinculado el uso de la aspirina con una mejoría en las tasas de implantación, atribuida al aumento en la oxigenación endometrial. Existen diversas opciones terapéuticas según la causa de la falla en la implantación, entre ellas la aspirina, la heparina de bajo peso molecular, inmunosupresores, inmunoglobulinas intravenosas e hidroxicloquina.²²

Discusión

La infertilidad es una patología que afecta a 1 de cada 6 parejas y la fertilización *in vitro* es uno de los métodos más eficaces para lograr un recién nacido vivo.²³ Los embarazos logrados por fertilización *in vitro* no están exentos de riesgos obstétricos y, en general, se ha visto un riesgo hasta 2,6 veces mayor de desarrollo de preeclampsia en comparación con embarazos logrados de forma espontánea.³

Se han desarrollado distintas propuestas sobre la fisiopatología de esta condición y la influencia del endometrio hiperestrogénico, ausencia de cuerpo lúteo e inadecuada placentación. La USPSTF y la Asociación Americana de Ginecología y Obstetricia recomiendan el uso de aspirina a dosis bajas de 81 mg a partir de la semana 12 en mujeres con embarazos producto de fertilización *in vitro* principalmente para reducir el riesgo de formas graves y prematuras de preeclampsia.¹⁷

Finalmente, en pacientes con alto riesgo de desarrollo de preeclampsia, es oportuno considerar la opción de transferencia embrionaria diferida del ciclo natural o ciclo natural modificado; no obstante, se requieren mayores investigaciones al respecto.

Referencias

1. Eskew AM, Jungheim ES. A history of developments to improve in vitro fertilization. *Mo Med* 2017; 114:156-159.
2. Wade JJ, MacLachlan V, Kovacs G. The success rate of IVF has significantly improved over the last decade. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015; 55:473-476. DOI: [10.1111/ajo.12356](https://doi.org/10.1111/ajo.12356)

3. Gui J, Ling Z, Hou X, Fan Y, Xie K, Shen R. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta*. 2020; 89:50-57. DOI: [10.1016/j.placenta.2019.09.011](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.09.011)
4. Wang Z, Liu H, Song H, Li X, Jiang J, Shen Y, et al. Increased risk of pre-eclampsia after frozen-thawed embryo transfer in programming cycles. *Front Med*. 2020;7:104. DOI: [10.3389/fmed.2020.00104](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00104)
5. Dall'Agnol H, García Velasco JA. Frozen embryo transfer and preeclampsia: where is the link? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020; 32:213-218. DOI: [10.1097/GCO.0000000000000624](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000624)
6. Roelens C, Blockeel C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes: a review. *Fertil Steril*. 2022;118:820-827. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2022.09.003](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.003)
7. Von Versen-Höyneck F, Schaub AM, Chi YY, Chiu KH, Liu J, Lingis C, et al. Increased preeclampsia risk and reduced aortic compliance with in vitro fertilization cycles in the absence of a corpus luteum. *Hypertension*. 2019; 73:640-649. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12043](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12043)
8. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114:1151-1157. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2020.09.134](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134)
9. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105:3361-3373. DOI: [10.1210/clinem/dgaa513](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa513)
10. Zhang Y, Xu Y, Xue Q, Shang J, Yang X, Shan X, et al. Discordance between antral follicle counts and anti-Müllerian hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019; 17:51. DOI: [10.1186/s12958-019-0497-4](https://doi.org/10.1186/s12958-019-0497-4)
11. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. *J Ovarian Res*. 2015;8:76. DOI: [10.1186/s13048-015-0204-9](https://doi.org/10.1186/s13048-015-0204-9)
12. Ganer Herman H, Volodarsky-Perel A, Ton Nu TN, Machado-Gedeon A, Cui Y, Shaul J, et al. Diminished ovarian reserve is a risk factor for preeclampsia and placental malperfusion lesions. *Fertil Steril*. 2023; 119:794-801. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2023.01.029](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.01.029)
13. Rodriguez-Wallberg K, Berger A, Fagerberg A, Olofsson J, Scherman-Pukk C, Lindqvist P, et al. Increased incidence of obstetric and perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes and single embryo transfer in young and healthy women: a prospective hospital-based matched cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2019; 35:152-157. DOI: [10.1080/09513590.2018.1528577](https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1528577)
14. Kenny LC, Kell DB. Immunological tolerance, pregnancy, and preeclampsia: the roles of semen microbes and the father. *Front Med*. 2018; 4:239. DOI: [10.3389/fmed.2017.00239](https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00239)
15. Okby R, Harlev A, Sacks KN, Sergienko R, Sheiner E. Preeclampsia acts differently in in vitro fertilization versus spontaneous twins. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297:653-658. DOI: [10.1007/s00404-017-4635-y](https://doi.org/10.1007/s00404-017-4635-y)
16. Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of preeclampsia in twin compared to singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017. DOI: [10.1002/uog.17470](https://doi.org/10.1002/uog.17470)
17. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021; 326:1192. DOI: [10.1001/jama.2021.8551](https://doi.org/10.1001/jama.2021.8551)
18. Chaemsaitong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222:437-450. DOI: [10.1016/j.ajog.2019.08.047](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.047)
19. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 2236 (2S): S1108-S1119. DOI: [10.1016/j.ajog.2020.08.045](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045)
20. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis S, Brennecke SP, et al. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function: an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol*. 2016. DOI: [10.1016/j.ajpath.2016.08.010](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.08.010)
21. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377: 619-622. DOI: [10.1056/NEJMoa1704559](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559)
22. Sheikhsari G, Pourmoghadam Z, Danaii S, Mehdizadeh A, Yousefi M. Etiology and management of recurrent implantation failure: a focus on intra-uterine PBMC-therapy for RIF. *J Reprod Immunol*. 2020;103121. DOI: [10.1016/j.jri.2020.103121](https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103121)
23. Ravitsky V, Kimmins S. The forgotten men: rising rates of male infertility urgently require new approaches for its prevention, diagnosis and treatment. *Biol Reprod*. 2019;101:872-874. DOI: [10.1093/biolre/iox161](https://doi.org/10.1093/biolre/iox161)