

Aborto Recurrente de Etiología Autoinmune

Lauren S. Calvo-Betancourt,^{1*} Adrián Bolívar-Mejía,² Camila Alarcón Olave,³ Gustavo Adolfo Contreras-García.^{4,5}

1 Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Santander, Colombia.

2 Instituto del Corazón de Bucaramanga, Bucaramanga, Santander, Colombia.

3 Clínica Guane, Floridablanca, Santander, Colombia.

4 Grupo de Genética Humana, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia.

5 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia.

* Correo electrónico: laurensofiac@hotmail.com

Fecha de Recepción: 31-03-2014.

Fecha de Solicitud de Correcciones: 10-09-2014.

Fecha de Aceptación: 23-09-2014.

Fecha de Publicación Online: 23-09-2014

Resumen

El curso normal del embarazo implica una serie de cambios inmunológicos que permiten el desarrollo armónico fetal. En mujeres con pérdida recurrente de la gestación, diversas etiologías se han relacionado como desencadenantes de dichas pérdidas; jugando el factor autoinmune un papel cada vez más importante. En el presente artículo, a partir de una búsqueda sistemática de información, se exponen en detalle los aspectos inmunológicos del embarazo normal, así como las alteraciones que a este nivel se presentan en mujeres con aborto recurrente. Además, se realiza una orientación diagnóstica y se exponen las diversas opciones terapéuticas utilizadas, haciendo énfasis en la necesidad de establecer protocolos estandarizados para el manejo de esta entidad.

Palabras clave: Aborto habitual; autoinmunidad; anticuerpos antifosfolípidos; embarazo; resultado del embarazo.

Autoimmune Recurrent Abortion

Abstract

Normal development of the pregnancy involves a number of immunological changes that allow harmonic fetal development. In women with recurrent pregnancy loss several etiologies have been implicated as triggers of such losses; autoimmune factor is nowadays playing an increasingly more important roll. In this article, based on a systematic search of information, are exposed in details the immunological aspects of normal pregnancy, as well as the immune alterations that occur in women with recurrent abortion. In addition, a diagnostic guidance is made and the various therapeutic options used are pointed out, emphasizing the need to establish standardized protocols for the management of this entity.

Key Words: Habitual abortion; autoimmunity; antibodies antiphospholipid; pregnancy; pregnancy outcome.

Introducción

El aborto definido como la pérdida espontánea del embarazo antes de que el feto alcance viabilidad, comprende el periodo desde la concepción hasta la semana 20 de gestación y es considerado la complicación más común del embarazo (1-6). Aproximadamente el 15% de los embarazos clínicamente reconocidos terminan en aborto; sin embargo, las pérdidas reproductivas totales alcanzan un 50% (7-9).

Existen dos tipos de abortos: el aborto espontáneo, que afecta aproximadamente un 25-50% de las gestantes y generalmente es debido a anomalías cromosómicas fetales las cuales aumentan proporcionalmente con la edad materna (6). Y en segundo lugar, el aborto recurrente que afecta al 1-3% de parejas que tratan de concebir (6,7), de las cuales en aproximadamente un 70 a 80% de los casos no se encuentra una causa precisa a pesar de realizar investigaciones exhaustivas (7).

El aborto recurrente (AR) definido como la pérdida consecutiva de 3 o más embarazos (9-14) es una patología de gran importancia ya que se asocia con morbilidad psicológica siendo frustrante tanto para la paciente como para el clínico, reconociéndose que una de cada cinco de las pacientes que cursan con abortos recurrentes tienen niveles de ansiedad similares a los pacientes psiquiátricos y una tercera parte se encuentran deprimidas (6). Las causas de aborto recurrente son numerosas, dentro de las cuales se encuentran anomalías genéticas, cromosómicas, trastornos endocrinos, patologías uterinas, infecciones, factores ambientales como exposición a plomo, mercurio, óxido de etileno y radiaciones ionizantes. De igual forma factores aloinmunes y autoinmunes, (particularmente aquellas asociadas con anticuerpos antifosfolípidos) se han relacionado con pérdidas recurrentes del embarazo (3,5,7,9,11-17).

El mecanismo por el cual la autoinmunidad predispone a AR aún no está claro, no obstante, recientes trabajos sugieren que la desregulación de varios subtipos de células T y una alteración de las células Natural Killer (NK) juegan un papel importante, por lo tanto, se hace necesario contar con literatura que aborde los diferentes mecanismos sugeridos en relación a la autoinmunidad y el AR al igual que sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas (9,12,13,16).

La presente revisión realiza una profunda exposición sobre el AR de etiología autoinmune, haciendo especial énfasis en los aspectos relacionados con la inmunología del embarazo normal al igual que la inmunología del aborto recurrente, además de plantear los factores etiológicos relacionados, la aproximación diagnóstica y las opciones terapéuticas en estas pacientes.

Se realizó una búsqueda sistemática de información en las bases de datos Index Medicus/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (www.scopus.com), SciELO (www.scielo.org), IMBIOMED (www.imbiomed.com) y LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org>), al igual que una búsqueda final empleando el buscador Google Scholar haciendo uso de los términos: "Recurrent Miscarriage", "Recurrent Abortion", "Aborto Recurrente", "autoimmune", "pregnancy loss", "autoimmune". Fueron considerados artículos en español, inglés, portugués, italiano y francés. Finalmente, fueron seleccionados 76 artículos para ser incluidos en la presente revisión, los cuales abordan en conjunto los aspectos inmunológicos, diagnósticos y terapéuticos del aborto recurrente autoinmune.

Inmunología del embarazo normal

El desarrollo normal del embarazo, se considera hasta cierto punto un enigma inmunológico, ya que el feto hereda antígenos de histocompatibilidad paternos que podrían ser capaces de desencadenar una respuesta de rechazo por parte del sistema inmune materno; sin embargo, el feto se desarrolla en completa armonía en el útero materno (18). Lo anterior es posible gracias a que existen particularidades en los componentes del sistema inmune a nivel de la decidua que permiten el desarrollo normal y la conservación del producto de la gestación. Es importante conocer dichas particularidades, ya que alteraciones en las mismas acarrearán pérdidas fetales recurrentes (19).

Células inmunes a nivel del endometrio e interface materno-fetal

A diferencia de lo que ocurre en la circulación periférica, a nivel de la decidua se evidencia prácticamente una ausencia de células B y escasos neutrófilos con una población celular compuesta principalmente por 3 tipos de células: células T, macrófagos y células NK uterinas (NKu), también denominadas linfocitos grandes granulares (20), los cuales expresan principalmente los marcadores CD56 y CD38, y no los clásicos CD3, CD4, CD8, CD16 y CD57 (21).

La proporción en la que se encuentran estas células en el endometrio varía con el ciclo menstrual y el embarazo, presentándose una disminución en la proporción de células T con un ligero aumento en la proporción de células NKu y de macrófagos durante la fase inicial del embarazo, correspondiendo las células NKu CD56+ a más del 70% de los leucocitos endometriales durante etapas tempranas del embarazo (18,22,23). El papel de estas células durante el embarazo aún permanece desconocido; no obstante, en humanos las células NK CD56+ sufren apoptosis días previos a la menstruación y son mantenidas si ocurre embarazo, sugiriendo un rol importante en la menstruación y el embarazo (22,24).

Citoquinas

Los linfocitos T ayudadores CD4+, son las principales células inmunes involucradas en la producción de citoquinas, y estos según la producción de citoquinas se pueden dividir en 3 subgrupos: 1. Células Th1 productoras de Interferón Gamma (IFN γ), IL-2, y Factor de Necrosis Tumoral Beta (TNF β): principales efectores de la respuesta inmune mediada por células. 2. Células Th2 productoras de IL-4, (5,6,9): principales efectores de la respuesta inmune mediada por anticuerpos. 3. Células Th0 precursoras que pueden convertirse en Th1 ó Th2 y pueden producir ambos tipos de citoquinas, además de TNF α y Factor Estimulante de Colonias Granulocito-Macrófago (GM-CSF). Otra familia de citoquinas, son las citoquinas pro-inflamatorias IL-1, TNF α , IL-6 y el Factor Inhibidor de Leucemia (LIF) producido por macrófagos (25).

Todas estas citoquinas, son además producidas por células epiteliales y estromales del endometrio y decidua y por las células citotrofoblásticas de la placenta, las cuales son las principales responsables de la producción de dichas citoquinas en la interfase feto-placentaria (25).

En mujeres con embarazos exitosos se ha visto un perfil predominante de citoquinas Th2, considerándose la respuesta Th1 perjudicial para el embarazo (26).

Expresión de moléculas HLA en células trofoblásticas

El reconocimiento de células extrañas se da por expresión de moléculas MHC en la superficie celular, por lo que el sistema inmune materno podría reconocer como extrañas a las células trofoblásticas fetales si estas expresan las moléculas MHC paternas, pero esto no

ocurre ya que las células del citotrofoblasto no expresan las clásicas moléculas del complejo MHC I: HLA- A y HLA- B, y tampoco expresan moléculas del complejo MHC II, por el contrario expresan HLA-G, E y en menor medida HLA-C (27). El HLA-G es una proteína relativamente invariable en la población humana y por esta razón el sistema inmune materno no reconoce a las células trofoblásticas como extrañas, permitiendo así la conservación del embarazo. Sin embargo, la no expresión de alguna molécula MHC I por las células trofoblásticas puede exponerlas al ataque de las células NK (28).

Inmunología del aborto recurrente

Células inmunes a nivel del endometrio e interface materno-fetal

En mujeres con AR se han encontrado alteraciones tanto cuantitativas como cualitativas en las células del sistema inmune a nivel de la decidua, las cuales se exponerán a continuación.

En relación a las células NK CD56+, diversos estudios han documentado un aumento en el número de dichas células a nivel de la circulación periférica, además de una actividad persistentemente elevada, reflejada por una expresión incrementada de CD69, el cual constituye el marcador de activación de las células NK CD56+ (29,30,31). Una situación opuesta ocurre a nivel de la decidua, en donde la característica principal en mujeres con AR es una disminución en el número de células CD56+ comparado con la decidua de mujeres con aborto espontáneo (32, 33).

Respecto a las células T, se conoce que estas pueden clasificarse según el tipo de marcador que expresen y según el tipo de receptor asociado. En relación al tipo de marcador, se destaca el subtipo TCD3+ como la segunda población celular más abundante de leucocitos en el endometrio y la decidua, no encontrándose diferencias en el número de estas a nivel periférico en mujeres con AR en comparación con mujeres fértiles normales antes del embarazo. No obstante, dos estudios demostraron una disminución en el número de células T CD56+CD3+ (una subpoblación de células T CD3+ que expresan el marcador CD56+ de las células NKu) tanto en sangre periférica antes del embarazo, como en la decidua de mujeres con AR en comparación con los controles (32,34). En relación con el receptor asociado, estas pueden clasificarse como células T $\alpha\beta$ o T $\gamma\delta$ (según el receptor este compuesto por cadenas $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$). Estudios han reportado la importancia de las células T $\alpha\beta$ inmediatamente después de la implantación, y la importancia de las células T $\gamma\delta$ a nivel de la decidua en la prevención de abortos recurrentes que se presentan posterior al día 8.5 (35).

En relación a los macrófagos se ha observado un incremento en el número de macrófagos en el endometrio de mujeres con AR comparado con aquellas que han tenido un embarazo exitoso (36).

Marcadores de activación celular

Se ha encontrado un aumento en la actividad de células T, reflejada por el aumento en el número de células CD25+ (marcador de activación celular, de células T) a nivel de la decidua de mujeres con AR (33).

Citoquinas

En relación a las citoquinas se han descrito alteraciones en la producción de las mismas, encontrándose un predominio en la producción periférica de las citoquinas Th1: IFN γ , IL-2, TNF α y TNF β y una disminución en la producción de IL del tipo Th2 tanto a nivel periférico como a nivel de la decidua materna (37,38), aunque un estudio reciente mostró resultados opuestos al encontrar bajos niveles de TNF γ y altos niveles de IL4 y 10 en mujeres con AR (39).

Además se ha encontrado una disminución en la expresión de citoquinas pro-inflamatorias en la decidua de mujeres con AR y alteraciones en el CSF-1 se han relacionado con menores tasas de implantación y viabilidad fetal (40).

Aún se desconocen los factores que determinan el tipo de respuesta de citoquinas que predominará durante el embarazo ya que la hipótesis de que los factores genéticos sean un determinante mayor de dicha respuesta no ha sido comprobada en los estudios.

Expresión de moléculas HLA en células trofoblásticas

La expresión disminuida del HLA-G en las células del citotrofoblasto, y/o algunos polimorfismos del HLA-G se han relacionado con pérdidas repetidas de la gestación en mujeres con AR (41,42).

A pesar de que se han descrito las alteraciones anteriormente mencionadas a nivel de las células del sistema inmune y citoquinas, el mecanismo por el cual estas se relacionan para ocasionar la interrupción de la gestación no ha sido dilucidado en su totalidad. Se han descrito tres posibles mecanismos: 1. Actividad aumentada de las células NKu y/o macrófagos, los cuales atacan a las células trofoblásticas, 2. Efecto directo de las citoquinas en el trofoblasto, y 3. Efectos de las citoquinas sobre eventos tromboticos a nivel de los vasos, disminuyendo el flujo sanguíneo.

Factores relacionados

Autoinmunidad órgano-específica

La presencia de auto-anticuerpos contra órganos específicos del cuerpo humano tales como la glándula tiroidea se ha relacionado con la ocurrencia de abortos. En el 5-15% de las mujeres en edad reproductiva se encuentran Auto-Anticuerpos Tiroideos (AAT) y la presencia de estos al igual que la presencia de disfunción tiroidea se ha asociado con afectación del embarazo (43,44). En relación a los AAT, los estudios han arrojado resultados contradictorios, sugiriendo algunos que la presencia de anticuerpos anti-peroxidasa (antiTPO) y/o anti-tiroglobulina confieren un riesgo de AR mayor al que se puede atribuir al aumento de la edad materna (9,10,13,17,45,46) de hecho, una revisión sistemática recientemente publicada confirmó dicha asociación concluyendo que los AAT no solo aumentan el riesgo de AR sino que además se asocian con parto pre-término y enfermedad tiroidea postparto (43). En relación a la disfunción tiroidea, los estudios proponen realizar reposición hormonal a las pacientes con hipotiroidismo subclínico, e incluso aquellas mujeres eutiroideas pero con presencia de AAT ya que se ha observado una mayor tasa de nacimientos exitosos en las pacientes tratadas (9,43).

Se han postulado tres mecanismos que intentan explicar la asociación entre la autoinmunidad tiroidea y el AR: a. La presencia AAT refleja una activación generalizada del sistema inmune y específicamente una reactividad aumentada del sistema inmune contra la unidad fetoplacentaria (17); b. La presencia de AAT puede actuar como un factor de infertilidad y podría retrasar la concepción, por lo que el riesgo de aborto estaría dado por la edad avanzada y no por la presencia de auto-anticuerpos per se., c. La presencia de AAT en mujeres eutiroideas puede estar asociada con una deficiencia en las concentraciones de la hormona tiroidea o una menor capacidad de la glándula tiroidea de responder a las demandas del embarazo (17,43).

Los mecanismos antes descritos no son excluyentes, por el contrario, es posible que estos actúen en conjunto para aumentar el riesgo de aborto en mujeres con AAT (17). Un meta-análisis publicado en el 2011 confirma que existe una relación significativa entre la

autoinmunidad tiroidea y el aborto, mas no es una relación causal ya que existen muchos factores que pueden afectar el resultado del embarazo y la autoinmunidad tiroidea es solo uno de ellos (47).

Por lo anterior, es necesario que se establezcan estrategias de tamizaje de disfunción tiroidea tanto pre-concepcional como en etapas tempranas del embarazo, al igual que pautas de tratamiento que permitan identificar a las pacientes en riesgo tempranamente y adoptar las medidas necesarias para garantizar un embarazo exitoso.

Autoinmunidad sistémica

La presencia de auto-anticuerpos contra antígenos sistémicos aumenta el riesgo de AR (9), dentro de estos, los más frecuentemente asociados con la patogénesis del AR han sido los anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

Los AAF se presentan en el 3-15% de las pacientes con AR (6,11,48) y corresponden a un grupo heterogéneo de aproximadamente 20 anticuerpos detectados por inmunoensayos y pruebas de coagulación que están dirigidos contra fosfolípidos cargados negativamente y proteínas ligandos de fosfolípidos (6,13). Dentro de los AAF se incluyen: el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y los anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína 1(anti-B2GP1) (13,49). La presencia de estos, asociada a AR, trombosis y/o trombocitopenia definen el Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), el cual constituye la causa tratable más importante de AR (13,49). Los criterios diagnósticos del SAAF son: a. Tres o más abortos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, b. Una o más muertes de un feto morfológicamente normal a la semana 10 de gestación o mayor, c. Uno o más nacimientos prematuros de un feto morfológicamente normal a la semana 34 de gestación o menor asociado con pre-eclampsia severa o insuficiencia placentaria (6).

Existen diferentes mecanismos a través de los cuales dichos anticuerpos interfieren con la fertilidad, principalmente estos actúan sobre los fosfolípidos de las células endoteliales y plaquetas, produciendo enfermedades tromboembólicas y vasculopatía placentaria (48), además se ha propuesto que estos alteran la proliferación, liberación y capacidad de invasión del trofoblasto, interactúan con las células NK, disminuyen la expresión de moléculas de adhesión, aumentan la apoptosis de células trofoblásticas por unión directa de estos anticuerpos, aumentan la expresión del factor tisular y son capaces de inducir inflamación acompañada de activación del complemento con la subsiguiente generación de la anafilotoxina C5a; esta última estimula el reclutamiento y activación de neutrófilos, así como la expresión del factor tisular. El factor tisular es considerado uno de los principales mediadores de la activación posterior de neutrófilos que inician el daño trofoblástico y fetal, frecuentemente en ausencia de depósitos de fibrina o trombosis (6,9,50,51).

El mecanismo de la trombosis no es claro; análisis proteómicos han mostrado disturbios en la anexina I, II, proteína isomerasa disulfide, Nedd8, proteínas RhoA y Hsp60 en los monocitos de pacientes con AAF. Los AAF se relacionan además con un aumento en las tasas de parto prematuro, retardo de crecimiento intrauterino y trombocitopenia neonatal (9).

La importancia de la detección y tratamiento del SAAF radica en el hecho de que las mujeres con este síndrome tienen una tasa de abortos del 90% en los siguientes embarazos si no son tratadas (6).

Múltiples autores han reportado la presencia de anticuerpos dirigidos contra proteínas involucradas en el sistema de la coagulación tales

como anticuerpos anti-anexina V, anti-b2GPI, anti-protrombina, anti-activador del plasminógeno y anti-plasminógeno asociados a AAF en mujeres con abortos recurrentes, por lo tanto es posible que estos auto-anticuerpos representen una autoinmunidad adicional al SAAF en lugar de un tipo único de autoinmunidad (9).

De igual forma se ha reportado la presencia de anticuerpos anti-células endoteliales, anti-laminina 1 y anticuerpos dirigidos contra células trofoblásticas que pueden ser importantes en el desarrollo de fallas reproductivas mediadas por autoinmunidad, siendo estos últimos los más frecuentes y con actividad citotóxica para las células blanco (9,52).

Aproximación diagnóstica

La patogénesis del AR autoinmune se relaciona principalmente con la presencia de AAF, por lo que la estrategia diagnóstica en estas pacientes se dirige hacia la detección de dichos anticuerpos, sin embargo en los casos de AR autoinmune no relacionados con AAF no existen pruebas disponibles con facilidad diagnóstica (5).

Los criterios diagnósticos para AR autoinmune son: presencia de anticuerpos anti-B2GPI o anticuerpos aCL en dos o más ocasiones separadas de por lo menos 6 semanas (12). La detección de AAF es la clave en el diagnóstico y tratamiento del AR autoinmune. Los AAF incluyen como se mencionó anteriormente a los siguientes: anticoagulante lúpico, anticuerpos aCL, y anti-B2-GPI. Entre estos, se ha visto que los anticuerpos aCL son los mejores marcadores de AR autoinmune (12,46).

La detección combinada de anticuerpos aCL y anticuerpos anti-B2GPI puede elevar la tasa de positivos hasta un 21,8% en comparación con la detección de AAF aislados (14,1%) y de anti-B2GPI aislados (3,1%). En pacientes sospechosas de AR se considera apropiado hacer como mínimo cinco tamizajes de AAF y anti-B2GPI combinados para facilitar el diagnóstico de AR autoinmune ya que la tasa de positividad de este número de tamizajes es de 81,32% comparada con una positividad de 68,13% para cuatro tamizajes (6,11-12).

Opciones terapéuticas

El SAAF constituye la principal causa tratable de AR, por lo que algunos estudios consideran que a las mujeres con SAAF debe ofrecérseles tratamiento de anticoagulación (48,53) con Heparina No Fraccionada (HNF) a dosis 5000 a 10000 UI cada 12 horas o con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) a 40 mg/día durante el embarazo para mejorar los resultados perinatales (54-57). La heparina, además de sus propiedades tromboproliféricas ofrece beneficios adicionales a nivel de la interface materno-fetal: la heparina se puede unir a los AAF y puede también antagonizar la acción del IFN γ , protegiendo de esta manera al endotelio vascular del trofoblasto y de la madre de un daño en etapas tempranas del embarazo. Más adelante en el embarazo, cuando la circulación intervillosa se ha establecido, la heparina ayuda a disminuir el riesgo de depósitos de fibrina en la placenta, trombosis e infarto (6).

La duración ideal del tratamiento no ha sido definida aun, en mujeres con historia de solo una pérdida fetal temprana es razonable detener el tratamiento a la semana 34, aunque idealmente éste debería continuarse hasta el momento del parto. La tromboprolifaxis postparto solo se requiere en mujeres con historia personal de trombosis o aquellas que han sido sometidas a cesárea. En mujeres embarazadas que inician heparina, el recuento de plaquetas debe solicitarse cada semana por las primeras tres semanas y de ahí en adelante cada 4-6 semanas (53). En mujeres con AR de etiología

desconocida, la administración de heparina asociado a aspirina o aspirina sola no ha mostrado beneficios en la tasa de nacimientos por lo que no se recomienda su uso en estas mujeres (58-59).

El uso de aspirina también ha mostrado efectos benéficos; a dosis de 80 mg/día, disminuye la agregación plaquetaria y estimula la producción de IL-3, indicándose en pacientes con títulos bajos de AAF y AR, además en aquellas pacientes con niveles persistentemente elevados de AAF sin AR (48), sin embargo su administración en pacientes con AAF no tiene efecto significativo en el resultado de la gestación (60).

Existe evidencia de que la aspirina combinada con heparina aumenta significativamente la tasa de nacimientos en pacientes con AR y SAAF (6,11,12,48,54,56,61). Algunos estudios indican que la viabilidad de embarazos en mujeres con AR con AAF tratados con HNF y aspirina varía del 31%-80% y con el uso de HBPM y aspirina de 69%-84% (62,64). De hecho, un meta-análisis mostró que la combinación de HNF mas aspirina reduce la tasa de abortos en un 54% en mujeres con SAAF al comparada con la administración de sólo aspirina (60). Dos estudios prospectivos realizados posteriormente mostraron que tanto la HNF como la HBPM asociadas a bajas dosis de aspirina presentan eficacia y seguridad comparables para el tratamiento de mujeres con AR y SAAF por lo que en la actualidad la HBPM podría utilizarse como alternativa a la HNF ofreciendo ciertas ventajas sobre ésta ya que puede administrarse una sola vez al día y el riesgo de trombocitopenia y osteoporosis inducida por heparina es menor (64); no obstante es necesario la realización de ensayos clínicos controlados de mayor tamaño para determinar si la HBPM asociada a la aspirina debe considerarse el tratamiento de elección en estas pacientes (64-65).

Si bien es cierto que la combinación de aspirina y heparina mejora la posibilidad de un embarazo exitoso en mujeres con SAAF, estas pacientes con frecuencia presentan complicaciones durante el embarazo como restricción del crecimiento intrauterino, hipertensión inducida por el embarazo y parto prematuro (66). Además, la presencia de complicaciones asociadas al tratamiento tales como hemorragia materna y fetal, alteraciones en la mineralización ósea, podrían afectar la adherencia terapéutica. Sin embargo, en un meta-análisis que incluyó 13 estudios (849 pacientes) que evaluaban el uso de diversas estrategias terapéuticas como la combinación de heparina más aspirina, la prednisona, la inmunoglobulina intravenosa, en mujeres embarazadas con historia de pérdida gestacional y AAF, la ocurrencia de muerte, hemorragia significativa materna o neonatal y fractura materna fue de cero, tampoco se reportaron pérdidas en el seguimiento a las pacientes lo que podría sugerir una aceptable adherencia al tratamiento (60).

Se ha sugerido que los óvulos de sildenafil ofrecen una disminución significativa de la actividad de las células NK en sangre periférica y aumento del grosor endometrial en pacientes con historia de AR, sin embargo estudios adicionales son necesarios para indicar su uso de rutina (67).

Entre los agentes prometedores en modular la respuesta inmune Th1/Th2, se encuentra la progesterona a la cual se le atribuyen propiedades inmuno-moduladores cambiando la respuesta pro-inflamatoria Th1 hacia una respuesta Th2 más favorable (68,69). Esto se demostró en un análisis de subgrupos de mujeres embarazadas con AR, el cual sugirió que la administración de progesterona en el primer trimestre de embarazo tenía beneficios al aumentar la tasa de nacimientos (70,71). Adicionalmente la progesterona tiene efectos a nivel del endometrio induciendo cambios que permitan la

adecuada implantación del embrión y por lo tanto será útil en aquellas pacientes con AR que cursan con una producción inadecuada de progesterona, ya sea durante la segunda fase del ciclo menstrual o en el embarazo temprano (6). Otras investigaciones sobre AR han utilizado inmunoglobulinas intravenosas, drogas anti-TNF α , y glucocorticoides para modular una respuesta inmune excesiva (6) con algunos resultados favorables. Sin embargo estas terapias pueden causar morbilidades (72); la inmunoglobulina intravenosa se asocia con respuesta anafiláctica, fiebre, dolor muscular, náusea y cefalea (73); de hecho, su administración en mujeres con SAAF puede ocasionar significativa morbilidad materno-fetal y el beneficio que ofrece sobre la tasa de nacidos vivos no es superior al obtenido con el uso de la heparina más aspirina por lo que su uso no estaría recomendado en este grupo de pacientes (60,64,74). Las drogas anti-TNF α , se han asociado con el desarrollo de linfomas y enfermedades granulomatosas como tuberculosis, enfermedades desmielinizantes, falla cardíaca congestiva y síndromes similares al lupus eritematoso sistémico (75). Los glucocorticoides durante el embarazo están asociados con diabetes mellitus, riesgo de parto pretérmino secundario a ruptura de membranas y desarrollo de pre-eclampsia; su administración no mejora la tasa de nacidos vivos en mujeres con AR asociado a AAF por lo que no están recomendados (6,64),

En relación al pronóstico de las siguientes gestaciones, está claramente identificado que la etiología subyacente y el tratamiento afecta el resultado de la gestación. En los casos de pacientes con estados protrombóticos, la administración del tratamiento incrementa la tasa de nacidos vivos, pasando de un 28.6% en aquellas pacientes no tratadas a un 77.5% en aquellas tratadas (66). Sin embargo, en pacientes con anormalidades uterinas el impacto del tratamiento en la tasa de nacidos vivos es inferior pasando de un 31.0% en las pacientes no tratadas a un 41.7% en las pacientes tratadas (66). Algunos autores han sugerido tasas de éxito del 60-90% tras la corrección de desórdenes endocrinos, AAF y anormalidades anatómicas. En pacientes con bases citogenéticas, las tasas de éxito varían de 20-80%(76). Incluso, en aquellas mujeres con AR inexplicado (aproximadamente el 50% de los casos de AR (76), en las cuales no se logra identificar la etiología, la posibilidad de éxito en el siguiente embarazo es del 75%, por lo que de manera general el pronóstico para pacientes con AR es alentador (64).

Conclusión

El aborto recurrente autoinmune es una patología que afecta a un número considerable de parejas asociándose a gran morbilidad psicológica y sensación de frustración tanto para la pareja como para el clínico, por lo que requiere de un oportuno diagnóstico y manejo. Los mecanismos que subyacen esta entidad aún no se conocen con claridad y aun no se cuenta con guías para el manejo de esta patología, por lo que se requieren nuevos estudios con el fin de generar protocolos estandarizados de manejo que permitan mejorar el pronóstico de las gestaciones en estas pacientes.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009;16:446-50.
2. Caetano MR, Couto E, Passini-Junior R, Zaccaria-Simoni R, Barini R. Gestational prognostic factors in women with recurrent spontaneous abortion. *Sao Paulo Med J* 2006;124(4):181-5.

3. Toshiyuki T. Diagnosis and Treatment of Recurrent Miscarriage Associated with Immunologic Disorders: Is Paternal Lymphocyte Immunization a Relic of the Past?. *J Nippon MedSch* 2004;71-5.
4. Talaviya P, Suvagiya V. A Review on Recurrent miscarriage. *Journal of Pharmacy Research* 2011;4(11):4243-8.
5. Murillo C, Murillo O. Una actualización en aborto recurrente. *Rev Med Costa Rica* 2011; 599: 423-33.
6. Raj R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 701-11.
7. Alijotas-Reiga J, Palacio-Garcia C, Vilardell-Tarresa M. Circulating microparticles, lupus anticoagulant and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 22-26.
8. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189-94.
9. Bansal AS, Bajardeen B, Shehata H, Thum MY. Recurrent miscarriage and autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(1):37-44.
10. Cervera R, Balasch J. Autoimmunity and recurrent pregnancy losses. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;39(3):148-52
11. Totha B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Würfeld W, Christian J. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *Journal of Reproductive Immunology* 2010;85:25-32.
12. Qi-De L, Li-Hua Q. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of recurrentspontaneous abortion with immune type. *Front. Med. China* 2010;4(3): 275-279.
13. Kwak-Kim J, Joon-Woo K, Gilman-Sachs A. Immunology and Pregnancy Losses: HLA, Autoantibodies and Cellular Immunity. *Immunology of Pregnancy*. Gil Mor; 2006.
14. Meza-Espinoza JP, Anguiano LO, Rivera H. Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders. *GynecolObstet Invest* 2008; 66:237-40.
15. Bolivar-Mejía A, Calvo-Betancourt LS, Roberto-Avilán S, Contreras-García GA. Aborto Recurrente de Etiología Aloinmune. *Rev Med Risaralda* 2013; 19(1):81-85.
16. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2008; 14(4):359-66.
17. Kaprara A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *HORMONES* 2008;7(4):294-302.
18. Bulmer J, Williams P, Lash G. Immune cells in the placental bed. *Int. J. Dev. Biol*. 2010;54: 281-294.
19. Rico-Rosillo M, Vega-Robledo G. Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo. *GinecolObstetMex* 2012;80(5):332-340.
20. Johnson P, Christmas S, Vince G. Immunological aspects of implantation and implantation failure. *Hum. Reprod*. 1999;14(2):26-36.

21. Sanguanserm Sri D, Pongcharoen S. Pregnancy Immunology: Decidual Immune Cells. *Asian Pacif. Journal Allergy and Immunol.* 2008;26: 171-181.
22. King A, Wellings V, Gardner L, Loke Y. Immunocytochemical characterisation of the unusual large granular lymphocytes in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum. Immunol* 1989; 24:195-205.
23. Gomez-Lopez N, Guilbert L, Olson D. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *Journal of Leukocyte Biology* 2010;88:625-33.
24. Koh E, Illingworth P, Duncan P, Critchley H. Immunolocalization of bcl-2 protein in human endometrium in the menstrual cycle and simulated early pregnancy. *Hum. Reprod* 1995;10: 1557-1562.
25. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Blakemore A, Li T. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update* 2003;9(2):163-174.
26. Wegmann T, Lin H, Guilbert L, Mossman T. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship; is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol. Today* 1993;14:353-6.
27. Le-Bouteiller P. HLA-G in the human placenta; expression and potential functions. *Biochem. Soc. Trans* 2000; 28: 208-212.
28. Bainbridge D, Ellis S, Sargent I. The short forms of HLA-G are unlikely to play a role in pregnancy because they are not expressed at the cell surface. *J. Reprod. Immunol* 2000; 47: 1-16.
29. Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, et al. Preconceptional natural killer cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995; 345: 1340-2.
30. Kwak J, Beaman K, Gilman-Sachs A, Ruiz J, Schewitz D, Beer A. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol* 1995; 34: 93-99.
31. Ntrivalas E, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A, Chung-Bang H, Ng S, Beaman K, et al. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology. *Hum. Reprod* 2001;16: 855-861.
32. Yamamoto T, Takahashi Y, Kase N, Mori H. Proportion of CD56+3+ T cells in decidual and peripheral lymphocytes of normal pregnancy and spontaneous abortion with and without history of recurrent abortion. *Am. J. Reprod. Immunol* 1999; 42: 355-360.
33. Quack K, Vassiliadou N, Pudney J, Anderson D, Hill J. Leukocyte activation in the decidua of chromosomally normal and abnormal fetuses from women with recurrent abortion. *Hum. Reprod* 2001;16: 949-955.
34. Yahata T, Kurabayashi T, Honda A, Takakiuwa K, Tanaka K, Abo T. Decrease in the proportion of granulated CD56+ T-cells in patients with a history of recurrent abortion. *J. Reprod. Immunol* 1998; 38:63-73.
35. Clark D, Chaouat G, Gorczynski R. Thinking outside the box: mechanisms of environmental selective pressures on the outcome of the materno-fetal relationship. *Am. J. Reprod. Immunol* 2002;47: 275-282.
36. Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones D, Johnson P, et al. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum. Reprod* 1999;14: 2386-2391.
37. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum. Reprod* 2000;15: 713-718.
38. Piccinni M, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, Romagnani S. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nature Med* 1998; 4:1020-3.
39. Bates M, Quenby S, Takakuwa K, Johnson P, Vince G. Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss? *Hum. Reprod* 2002;17: 2439-2444.
40. Von-Wolff M, Thaler C.J, Strowitzki T, Broome J, Stolz W, Tabibzadeh S. Regulated expression of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle; dysregulation in habitual abortion. *Mol. Hum. Reprod* 2000; 6: 627-634.
41. Pfeiffer KA, Fimmers R, Engels G, Van-der-Ven H, Van-der-Ven K. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol. Hum. Reprod* 2001; 7:373-8.
42. Emmer PM, Steegers EA, Kerstens HMJ, Bulten J, Nelen WL, Boer K, et al. Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies. *Hum. Reprod* 2002; 17:1072-1080.
43. Boogaard E, Vissenberg R, Land J, Wely M, Post J, Goddijn M, Bisschop P. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2011; 17: 605-619.
44. Debanjali S. Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl 2): S350-S1.
45. Espinosa G, Cervera R. Recent trends in the management of antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Drugs Today (Barc)* 2010;46(1):39-47.
46. Carp HJ, Meroni PL, Shoenfeld Y. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47Suppl 3:iii6-8.
47. Chen L, Hu R. Thyroid Autoimmunity and Miscarriage: A Meta-Analysis. *Clin Endocrinol.* 2011; 74(4):513-519.
48. Pacheco J, De Michelena MI, Orihuela P. Enfoque actual del aborto recurrente. *An Facmed* 2009; 70(2):123-34.
49. Sherer Y, Tartakover-Matalon S, Miri B, Matsuura E, Shoenfeld Y. Multiple Autoantibodies Associated with Autoimmune Reproductive Failure. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2003; 20(2):53-57.

50. Wu SS. Obstetrical antiphospholipid syndrome. *SeminReprod Med* 2006; 24(1):40-53.
51. Redecha P, Franzke CW, Ruf W, Mackman N, Girardi G. Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/ PAR2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J. Clin. Invest* 2008; 118(10): 3453–3461.
52. Inagaki J, Kondo A, Lopez L, Shoenfeld Y, Matsuura E. Anti-laminin-1 Autoantibodies, Pregnancy Loss and Endometriosis. *Clinical & Developmental Immunology* 2004;11 (3/4): 261–6.
53. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br. J. Haemat* 2000;109: 704±715.
54. Correa A, Valderrama O, Angel R, Sáez J, Villablanca E. Síndrome antifosfolípidos y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67(3): 196-202.
55. Largosta L, Bobadilla F, González N, Bobadilla V. Esquemas terapéuticos en embarazadas con síndrome antifosfolípídico. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina* 2005;114: 22-3.
56. Prima F, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, De Domenico R, Monte S. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *Journal of Prenatal Medicine* 2011; 5 (2): 41-53.
57. Branch W, Gibson M, Silver R. Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med* 2010;363:1740-7.
58. Clark P, Walker I, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115(21):4162-7.
59. Kaandorp S, Goddijn M, Van der Post J, Hutten B, Verhoeve H, Hamulyák K. Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586-96.
60. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002859. DOI: 10.1002/14651858. CD002859.pub2.
61. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility* 2012;98(5):1103-11.
62. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005;83(3):684-90.
63. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(8):729-34.
64. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. RCOG Green-top Guideline No. 17 2011.
65. Fouda UM, Sayed AM, Abdou AM, Ramadan DI, Fouda IM, Zaki MM. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;112(3):211-5.
66. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and Prognosis. *Human Reproduction Update* 2002;8(5): 463-481.
67. Jerzak M, Kniotek M, Mrozek J, Górski A, Baranowski W. Sildenafil citrate decreased natural killer cell activity and enhanced chance of successful pregnancy in women with a history of recurrent miscarriage. *FertilSteril* 2008;90(5):1848-53.
68. Ragusa A, de Carolis C, dal Lago A, et al. Progesterone supplement in pregnancy: an immunologic therapy? *Lupus* 2004; 13: 639–42.
69. Walch K, Hefler L, Nagele F. Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(4):265-9.
70. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JA. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:1-26.
71. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J ObstetGynaecol* 1989; 96: 275–80.
72. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Intravenous immunoglobulin (IVIG) and recurrent spontaneous pregnancy loss. *FertilSteril* 2004; 82 (1): 199–200.
73. Sherer Y, Levy Y, Langevitz P, Rauova L, Fabrizzi F, Shoenfeld Y. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases. *Pharmacology* 2001; 62: 133–37.
74. Dendrinou S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(3):223-5.
75. Fleischmann RM, Iqbal I, Stern RL. Considerations with the use of biological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 391–403.
76. Ford H, Schust D. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2(2): 76–83.