

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR CON
LEUCOCITOS ALOGÉNICOS, EN ABORTO INVOLUNTARIO
RECURRENTE. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

2015

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR CON
LEUCOCITOS ALOGÉNICOS, EN ABORTO INVOLUNTARIO
RECURRENTE. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

Investigadores

Dra. Luz Elena González Medina

Dra. Andrea Lorena Polaina Macías

Trabajo de grado para obtener el título de Especialista en Ginecología y obstetricia

Asesor Epidemiológico

Milciades Ibáñez

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

2015

AUTORES

Dra. Luz Elena González Medina

Residente Ginecología y Obstetricia

Email: mele_28@hotmail.com

Dra. Andrea Lorena Polaina Macías

Residente Ginecología y Obstetricia

Email: andreitap06@hotmail.com

ASESOR EPIDEMIOLOGICO

Milciades Ibáñez

Índice de contenido

RESUMEN.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3. JUSTIFICACIÓN	13
4. MARCO TEÓRICO.....	14
5. OBJETIVOS	23
5.1 Objetivo general	23
5.2 Objetivos específicos	23
6. HIPÓTESIS	23
7. METODOLOGÍA	24
7.1 Tipo de estudio (24)	24
7.2 Métodos De Búsqueda.....	24
7.3 Población	28
7.3.1 Criterios de inclusión	28
7.3.2 Criterios de exclusión	28
7.4 Tipos de desenlaces	28
7.4.1 Desenlace primario.....	28
7.4.2 Desenlaces secundarios	29
8. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	29
8.1 Identificación de los estudios.....	29
8.2 Clasificación de los estudios	30
8.3 Nivel de evidencia	30
8.4 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios	30
8.4.1 Generación aleatoria de la secuencia (verificación del posible sesgo de selección).....	30
8.4.2 Ocultación de la asignación (verificación del posible sesgo de selección).....	31
8.4.3 El cegamiento de los participantes y del personal (verificación del posible sesgo de realización).....	32
8.4.4 Resultados incompletos (verificación del posible sesgo de desgaste debido a la cantidad, naturaleza y tratamiento de los datos de resultado incompletos)	32
8.4.5 Descripción selectiva (verificación del sesgo de notificación)	33
8.4.6 Otro sesgo (verificación del sesgo debido a problemas no cubierto por los puntos anteriores)	33
8.4.7 Control del sesgo de publicación	34

8.5 Evaluación y análisis del efecto del tratamiento	34
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	34
10. CRONOGRAMA	35
11. RECURSOS Y PRESUPUESTOS.	36
12. RESULTADOS	38
13. DISCUSIÓN	50
14. CONCLUSIONES	53
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
16. ANEXOS	61

Índice de Tablas

Tabla 1. Presupuesto general	36
Tabla 2. Gastos personales	36
Tabla 3. Equipos propios	36
Tabla 4. Materiales suministros y bibliografía	37
Tabla 5. Evaluación niveles de evidencia	39
Tabla 6. Criterios de la escala Newcastle-Ottawa cumplidos por los estudios observacionales evaluados.....	42
Tabla 7. Puntaje de la escala Newcastle-Ottawa.....	42
Tabla 8. Presentación de financiación de los estudios	43

Índice de figuras

Figura 1. Flujograma de búsqueda de literatura	38
Figura 2. Riesgo de sesgos en ensayos clínicos de acuerdo al instrumento Cochrane	41
Figura 3. Funnel plot ensayos clínicos incluidos	42
Figura 4. Forest plot recién nacido vivo	44
Figura 5. Forest-plot gestación confirmada.....	45
Figura 6. Forest-plot edad de las participantes	46

Anexos

Anexo I. Artículos incluidos para lectura completa.....	61
Anexo II. Clasificación del nivel de evidencia del center of evidence based medicine	65
Anexo III. Estudios excluidos	66
Anexo IV. Características de estudios incluidos	68

Resumen

Antecedentes:

Dentro del marco del aborto involuntario recurrente (AIR), se han propuesto causas autoinmunes y alogénicas, e implementación de terapias como la inmunización activa con leucocitos alogénicos de la pareja o de donantes. La evidencia disponible en cuanto a la efectividad de estos tratamientos es contradictoria, por lo que se desea realizar una revisión sistemática para evaluar la efectividad de la inmunización activa con leucocitos alogénicos de la pareja o de donantes para esta condición.

Metodología:

Se realizó un estudio tipo revisión sistemática de la literatura, usando las siguientes bases de datos: Medline, Embase, Cochrane Library y Scielo. Se realizó una búsqueda a través del registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) y, una búsqueda manual a través de las referencias de los estudios seleccionados siguiendo la estrategia de bola de nieve. Se seleccionaron ensayos clínicos y estudios de cohorte analítica, en idioma inglés y español. Se realizó un análisis cuantitativo de la información por medio de un metaanálisis.

Resultados:

La búsqueda electrónica inicial arrojó 409 referencias. Se seleccionaron 41 artículos para revisión completa y se revisaron en totalidad 27 artículos. Se excluyeron 17 artículos, incluyendo para análisis 10 artículos, de los cuales 6 son ensayos clínicos con una población en el grupo intervención con leucocitos alogénicos de 385 y de grupo control de 165. La inmunización con leucocitos alogénicos mostró un efecto positivo en lograr el recién nacido vivo de 67,7 por 100 gestantes, mientras que en el grupo control se presentó una tasa de 40,4 recién nacidos por 100 gestantes. Mediante un modelo de efectos aleatorios, se encontró un RR 1,51 (IC 1,23-1.86).

Conclusiones:

El tratamiento inmunomodulador con linfocitos puede considerarse como una terapia efectiva para mantener la gestación y lograr recién nacido vivo según resultados estadísticos; sin embargo la calidad de los estudios incluidos es baja, por lo que no se aconseja para la práctica rutinaria. Se sugiere la realización de estudios con metodologías robustas y que apoyen los resultados presentados en esta investigación.

Palabras claves:

Humanos, embarazo, aborto involuntario recurrente, prevención, control, inmunoterapia, inmunización, leucocitos alogénicos, trofoblasto, recién nacido, ensayos clínicos controlados, cohorte.

1. Introducción

El aborto involuntario recurrente (AIR) se define generalmente como la historia de tres o más abortos antes de las 20 semanas de gestación.(1) El AIR primario se refiere a una serie de abortos involuntarios sin un nacimiento anterior, y secundario cuando las pérdidas son posterior a un recién nacido (RN) vivo o mortinato. Afecta al 1% de todas las parejas en edad reproductiva, con una etiología difícil de determinar en la mayoría de las mujeres, y sólo en una minoría, la condición puede explicarse por anomalías cromosómicas parentales, malformaciones uterinas, o alteraciones endocrinas o trombofílicas; en los últimos años se ha postulado que los trastornos inmunológicos pueden ser responsables de una importante causa de AIR.(2, 3)

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad, se han descrito niveles elevados de células Natural Killer (NK), autoanticuerpos, y citoquinas inflamatorias en la sangre periférica de estos pacientes y también se han encontrado mayor concentración de leucocitos activados y niveles anormales de células NK en la decidua. Con base en esta hipótesis, se han propuesto terapias que tratan de inmunizar a la mujer contra las células "extrañas" de un futuro embarazo, como la inmunización con membrana del trofoblasto, la inmunización activa con leucocitos alogénicos de la pareja o de donantes,(4)y el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV).(5)

Estos tratamientos se han implementado desde la década de los ochenta, y la evidencia disponible en cuanto a su efectividad es todavía escasa y contradictoria, por lo que considerando que el AIR es un problema que afecta la salud materna al no conseguir la tan anhelada gestación y el recién nacido "sano", y buscando siempre el beneficio de los pacientes; se realizó una revisión sistemática de la literatura, donde se evaluó la efectividad de la inmunización activa con leucocitos alogénicos de la pareja o de donantes en lograr la gestación y el recién nacido vivo, así como evaluar los efectos secundarios en estas pacientes y sus

productos, con el ánimo de brindar una recomendación que sea fiable y que permita mejorar la práctica médica diaria en pacientes con AIR.

2. Planteamiento del problema

El AIR es la complicación más frecuente del embarazo, siendo su etiología secundaria a múltiples causas como trastornos anatómicos, endocrinos, anomalías placentarias, problemas hormonales, genéticos, infecciosos, y de bajos niveles de progesterona. Además de éstos, ciertos factores autoinmunes (anticuerpos anti-fosfolípidos, anticuerpos anti-nucleares, anticuerpos antitiroideos) y aloinmunes (anticuerpos anti-paternos) pueden jugar un papel importante en las mujeres con AIR.(6) Alrededor del 30% de los casos de RM tiene una causa identificable y en más de la mitad de los casos la causa permanece indeterminada.(7, 8)

La inmunoterapia con transfusión de leucocitos (ITL) con las células paternas permite estimular la respuesta inmune específica de la mujer a los aloantígenos paternos. Este tratamiento aumenta la producción de factores bloqueantes mixtos de linfocitos (MLR-BAbs) durante el período de la ovulación e induce inmunosupresión transitoria en el momento de la implantación del cigoto. Estudios han descrito que al lograr un nivel normal de producción de MLR-BAbs, se registró una frecuencia mayor de embarazos que el grupo control.(9-11)

Revisiones sistemáticas se han realizado para evaluar la efectividad de la terapia inmunomoduladora con resultados contradictorios, sin embargo los estudios incluidos cuentan con poco tamaño de muestra, y la efectividad, así como los efectos adversos en el ámbito diario no son evaluados.(12, 13) También existe una necesidad importante para llevar a cabo análisis de subgrupos para evaluar

en cuál de estos, el tratamiento puede presentar mayor beneficio. A través de esta revisión sistemática utilizando la estrategia PICO (14) para la búsqueda de la literatura, se busca dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: ¿Es la inmunización activa con leucocitos alogénicos de la pareja o de donantes efectiva en lograr la gestación por encima de las 20 semanas y mejorar la tasa de recién nacido vivo en mujeres con aborto involuntario recurrente?

Tabla 1. Componentes de la pregunta de investigación

Población	Mujeres con historia de tres o más abortos antes de las 20 semanas de gestación.
Intervención	– Inmunización con leucocitos (paterno o de terceros donantes)
Comparador	– Placebo – Tratamiento habitual – Ninguna intervención
Outcome	Efectividad del tratamiento medido como tasa de nacidos vivos Complicaciones en madres Complicaciones en neonatos Test natural killer Factor de necrosis tumoral alfa Interferón gamma

3. Justificación

Para concebir el embarazo, se requiere de una modificación en el sistema inmune del organismo, el cual está mediada por varios mecanismos, incluyendo la producción de bloqueadores de factores de la reacción mixta de linfocitos que protegen el embrión a de las células citotóxicas. (15) En la mayoría de los casos, las mujeres con AIR presentan bajo nivel de MLR-BAbs, que puede ser secundario a la alta histocompatibilidad HLA de la pareja, lo que resulta en una pobre respuesta inmune. Las condiciones necesarias para la inducción de tolerancia a los aloantígenos externos están ausentes y, en consecuencia, el sistema inmune de la madre suprime la implantación y desarrollo del embrión.(15)

Partiendo de la fisiopatología de la entidad, se decide implementar terapias dirigidas a controlar la respuesta inmune maternal, con hallazgos no definitivos de la utilidad como lo presentado por Wong y col(16), donde la inmunización con leucocitos paternos mostró un OR de 1,23 (IC 95% 0,89- 1,70); inmunización con leucocitos de donantes mostró un OR 1,39 (IC 95% 0,68-2,82), resultados no favorables para el tratamiento; sin embargo esta revisión Cochrane ha sido criticado por no hacer el análisis por subgrupo entre AIR primario y secundario, y desenlaces fetales.(12)

La evidencia disponible es conflictiva, los metaanálisis aunque con estudios de bajo riesgo de sesgo, son heterogéneos y presentan los resultados en forma global, enfocándose poco en complicaciones maternas y en el recién nacido.(16, 17) La proporción de partos pretérmino no se encuentra bien documentada, y en muchos casos el desenlace primario es el recién nacido luego de 20 semanas, cuando sabemos que la viabilidad puede estar comprometida y la morbilidad en estos niños es importante. Esta revisión sistemática se constituye en una primera aproximación a la efectividad de la inmunización activa con leucocitos alogénicos

de la pareja o de donantes en lograr la gestación y el recién nacido vivo, así como evaluar la semana gestacional al momento del nacimiento y complicaciones en el recién nacido. Los resultados servirán para discutir el uso del tratamiento inmunomodulador en casos de AIR.

4. Marco Teórico

El AIR se define clásicamente como tres o más abortos consecutivos.(1) Sin embargo, en los últimos años, muchos investigadores han revisado la definición y lo consideran como la presencia de dos o más pérdidas de embarazo, esto debido al reciente aumento de la prevalencia de las parejas sin hijos.(18-20) Las frecuencias estimadas de tres o más y dos o más pérdidas de embarazo consecutivos son 0,9% y 4,2%, respectivamente, en la población general japonesa.(21, 22)

Los mecanismos fisiológicos que permiten a una madre tolerar su bebé semi-alogénico no se encuentran definidos. Se sugiere que los antígenos leucocitarios humanos de las parejas, la ausencia de anticuerpos maternos leucocitotóxicos, o la ausencia de anticuerpos bloqueadores maternos están asociados con el AIR. Los defectos en los factores inmunosupresores (citocinas y factores de crecimiento) a nivel local de la decidua/trofoblasto han sido también implicados. Los niveles séricos elevados de células NK también se han encontrado en las mujeres que tienen abortos involuntarios cariotípicamente normales, y la presencia de mayores niveles de células NK en mujeres no embarazadas, se asoció con una mayor probabilidad de aborto involuntario en un embarazo posterior. Más recientemente, los modelos experimentales de aborto involuntario se han centrado en el medio de la placenta que muestra que la supervivencia del embarazo, depende de la inhibición de mediadores inflamatorios locales. Proteínas

inhibidoras del complemento, células T maternas reguladoras, enzimas catabolizadoras de triptófano, y citoquinas inmuno reguladoras pueden desempeñar un papel en la inmunotolerancia en la interfaz maternofoetal.(23)

A pesar de existir estudios que apoyen, no todos se encuentran a favor de una causa aloinmune de AIR, con reportes de poca relación entre el resultado del embarazo y el nivel de histocompatibilidad o con la presencia de leucocitos tóxicos antipaternal. Expertos señalan que las hipótesis surgidas a través de la extrapolación de modelos animales puede no ser relevante en los seres humanos, a causa de diferencias endocrinas, inmunológicas, y reproductivas interespecies, y han sido cuestionados el efecto benéfico de las transfusiones de sangre pretrasplante para mejorar el rechazo, así como la relación de la actividad de las células NK con los resultados del embarazo.(23)

Implantación fetal

El éxito reproductivo en la placenta mamaria depende del desarrollo y la interacción fisiológicamente coordinada de dos órganos distintos: la placenta y el útero. La placenta funciona como el órgano encargado del intercambio de nutrientes y gas al feto, al desviar el flujo de sangre materna del útero. Una vez dentro de la placenta, la sangre materna intercambia sangre, nutrientes, gases y productos de desecho del metabolismo fetal, a través de una vasculatura físicamente separada, que conecta al feto a través del cordón umbilical. El útero proporciona una fuente rica de vasos sanguíneos y un sustrato celular (la decidua) que permite a la placenta promover el flujo de sangre materna de una manera que sea homeostáticamente sostenible durante toda la duración de la gestación.(24)

La implantación del embrión es un proceso clave en la reproducción, y en la prolongación del embarazo futuro. El embrión humano en general, entra en la cavidad uterina como un blastocisto, que luego se somete a la eclosión y el

establecimiento de la orientación correcta; en las mujeres, la masa celular interna se enfrenta al sitio de unión del útero en la región del fundus uterino. Luego se produce la aposición y anclaje con la invasión entre las células epiteliales endometriales. Es importante señalar, sin embargo, que tales procesos de fijación y la invasión son algo diferentes entre especies. El microambiente peri-implantación inmediato, está compuesto por los factores contenidos en el volumen pequeño de líquido en la cavidad uterina. Estos factores proporcionan los requisitos para los pasos consiguientes para el desarrollo y la implantación de blastocisto. Se ha demostrado en modelos animales, que la concentración y activación de los fluidos uterinos juegan un papel vital en el establecimiento del embarazo.(25)

Los componentes de este fluido se originan en múltiples fuentes: transudación selectiva del suero; fluidos de trompas de Falopio, ovarios y peritoneo; con la consecuente liberación de leucocitos presentes en la cavidad uterina que puede ser activada localmente. Esta mezcla bioactiva molecular incluye los aminoácidos, iones, hidratos de carbono, lípidos y proteínas (incluyendo citoquinas, enzimas, hormonas, factores de crecimiento, transportadores, proteasas y sus inhibidores y factores inmunomoduladores). Estudios proteómicos más recientes, han revelado que el fluido uterino contiene más de 800 proteínas, con funciones complejas y diversas; estos incluyen citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, enzimas y sus inhibidores, y productos escindidos de proteínas de la superficie de la membrana del epitelio endometrial. Las quimiocinas CX3CL1, CCL14 y CCL4 se encuentran entre las más abundantes quimiocinas secretadas por el epitelio endometrial durante la mitad de la fase secretora, y sus receptores se expresan en las células trofoblásticas.(25)

La citoquina VEGFA (como isoformas del VEGF 121 y VEGF 165), originario del epitelio y glándulas endometrial, es abundante en el líquido uterino. En estudios funcionales, este mejora de forma significativa la adhesión de células epiteliales

endometriales humanas, a la matriz extracelular del trofoblasto. En estudio con microscopia electrónica se evidenció que el VEGF121, VEGF165 y VEGF total reducen significativamente el tiempo de cavitación preimplantación de embriones de ratón, mientras que el VEGF aumentó tanto el número de blastocistos celular ($P < 0,05$) y el crecimiento en 66 y 98 horas ($P < 0,05$ y $< 0,01$, respectivamente) en comparación con un grupo control. Además, el VEGF mejoró las tasas de implantación y el desarrollo del posterior desarrollo de la extremidad fetal. ($p < 0,05$). (25)

Los constituyentes de células inmunes de la interfase materno-fetal son, pues, las células inmunes maternas que pueblan la decidua. Tanto la citometría de flujo y estudios de inmunotinción de tejidos han demostrado que en el primer trimestre, los leucocitos deciduales humanos son principalmente células NK (70%) y macrófagos (20%). Proporciones de células T son más variables (10-20%), y las células DCS, células B, y NKT son raras. Estas células se encuentran en el endometrio secretor antes de la implantación y se identifican por su fenotipo de superficie celular CD16 CD56. Este fenotipo de superficie es característico de 10% de las células NK de sangre periférica (PNK); sin embargo, el perfil transcripcional de las células dNK es muy distinto, tanto las células CD56, CD16, CD16+ y NK CD56dim (que constituyen el restante 90% de las células NK de sangre). En comparación con las células PNK, las células dNK también expresan niveles más altos de una amplia variedad de quimiocinas, citocinas y factores angiogénicos. (25)

Estos resultados han sugerido que las células NK residente son inducidas localmente para diferenciarse en células con funciones altamente especializadas específicas del embarazo. De acuerdo con esta idea, el TGF- β e IL-15, que ambos se expresan en la decidua, promueven la conversión de las células CD56dim, CD16+, PNK a las células dNK. Aunque los datos para la expresión NKp44 son

controvertidos, estos últimos resultados también sugieren que la IL-15 expresado dentro del útero no sólo actúa como un factor de supervivencia de las células NK, como en otras partes del cuerpo, sino que también actúa instructivamente. Desde el punto de vista inmunológico, la decidua tiene dos características llamativas que optimizan su papel en la reproducción: el primero es el alto grado de especialización de sus poblaciones de leucocitos residentes, los ejemplos más evidentes en la actualidad son las células CD56 brillantes, NK y macrófagos CD209+, que son raros fuera del útero grávido. La segunda es su capacidad para restringir la acumulación de ciertos tipos de células inmunes, a las cuales se les ha atribuido papel sobre los desenlaces de la gestación.(25)

El flujo de sangre a la placenta no se inicia hasta el final del primer trimestre, cuando los trofoblastos han remodelado adecuadamente los vasos sanguíneos maternos para permitir un flujo sanguíneo no pulsátil al feto y así evitar daños estrés para el embrión en desarrollo. Hasta que se establezca el flujo de sangre, el embrión depende por lo tanto, de la variedad de mediadores bioactivos producidos por las glándulas uterinas mucho tiempo después del desarrollo del blastocistos intrauterino y penetración sincitial del epitelio uterino.(25)

Etiología

Como primer paso en el manejo de las pacientes con AIR se debe determinar la etiología, si es secundaria a trastornos endocrinos, alteraciones uterinas, o a síndrome antifosfolípido, el cual se ha reportado entre 5-15% de las causas. En un estudio realizado por Sugiura y col(26) la presencia de cariotipo embrionario anormal se encontró en el 41,1% de los sujetos en los que causas convencionales de aborto involuntario se presentaron por lo tanto, el porcentaje de casos con AIR de causa verdaderamente inexplicable no puede exceder de 24,5%.

Los exámenes sugeridos para diagnósticos de los diferentes trastornos son(23):

- Síndrome de anticuerpo antifosfolípido: Anticoagulante lúcido, anticuerpo anticardiolipina, o anticuerpos anti-b2-glicoproteína I.
- Anormalidades uterinas: Ultrasonografía e histerosalpingografía, o histeroscopia.
- Anormalidades cromosómicas: análisis cromosómico de ambos padres.
- Cariotipo embrionario anormal: análisis cromosómico del producto de la concepción.
- Anormalidades endocrinas: otros exámenes para diabetes y o hipotiroidismo, de acuerdo al examen físico.
- Búsqueda de patologías de etiología inmune: aquellos pacientes en quienes las demás pruebas resultaron normales.

Fisiopatología

En los mamíferos, durante el embarazo, la madre tolera la presencia de un feto en el que la mitad de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I expresados son, en la mayoría de las circunstancias, ajenos a la madre, al ser de origen paterno. Sin embargo, la tolerancia inmunológica del feto parece rara vez interrumpida. Así, el sistema inmune materno de alguna manera reconoce y responde adecuadamente a la creación de embarazo. Mientras múltiples mecanismos probablemente contribuyen a esta tolerancia, en los seres humanos y los primates no humanos, moléculas de MHC de clase I de la placenta son candidatos bien estudiados para la promoción de la tolerancia inmune materno-fetal, y la puesta en marcha de redes locales que dirigen un ambiente intrauterino a apoyar el éxito del embarazo.(27)

La formación de la placenta humana implica la infiltración profunda de trofoblastos fetales en el útero e incluye la presencia de aloantígenos fetales en tejido materno. El tejido trofoblasto fetal no expresa HLA-A, -B, -DR, -DQ y -DP, moléculas que son los principales objetivos para células T alorreactivas.(28) Sin embargo, las células trofoblásticas sí expresan HLA-C, -E y moléculas -G por el cual se evita la citotoxicidad mediada por las células natural NK. El HLA-G ha demostrado inducir a las células T reguladoras, mientras que HLA-C es un antígeno de histocompatibilidad altamente polimórficos que pueden provocar una respuesta celular T alogénica. La importancia de HLA-C en el embarazo humano se debe a su interacción con los receptores de tipo inmunoglobulina de células killer (KIR) expresados por las células NK deciduales.(28)

Análisis de regresión lineal han mostrado que a mayor número de discordancia entre HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR y HLA-DQ entre la madre y el niño, se presenta un aumento significativo en el porcentaje de células T CD4 + CD25dim en la decidua parietal ($p = 0,0035$, $r^2 = 0,21$). Aunque la decidua basal y leucocitos periféricos maternos presentan incremento de los porcentajes de células T CD4 + CD25dim en comparación con linfocitos en sangre periférica control de mujeres no gestantes, la correlación entre el porcentaje de células T CD4 + CD25dim y el número de desajustes de HLA en decidua basal y PBL materna es no se evidencia. Esto sugiere que las células T de la decidua reconocen específicamente HLA-C fetal en la interfase materno-fetal, pero se impide la inducción de una respuesta inmune destructiva en embarazos no complicados.(29)

A pesar de existir muchos modelos, principalmente animales, no existe claridad acerca de los procesos fisiopatológicos que explican el AIR, encontrándose controversia y a menudo contradicciones en las opiniones provenientes de diversas fuentes, sin embargo, los mecanismos sugeridos hasta el momento incluyen: reacción de rechazo a injerto mediada por células T citotóxicas;

incremento de la histocompatibilidad; ausencia de anticuerpos bloqueantes/citotóxicos maternos; alteración en la función de las células NK y sudistribución en el embarazo; y presencia de isoanticuerpos citotóxicos de origen materno.(30-32)

La evidencia disponible apoya a los trastornos inmunológicos en un papel más importante en los casos de AIR secundario en comparación con el primario. Hay una mayor prevalencia de la alta respuesta inmunológica en el HLA alelo HLA-DR3 y genotipos específicos hLAG, en AIR secundario que en primario y que controles sin AIR. La deficiencia de MLR-BAbs puede ser una posible consecuencia del alto grado de histocompatibilidad entre parejas en HLA-DR y HLADQ loci, que son responsables de la respuesta inmune a nivel aloantígeno. Se acepta que el inicio de la respuesta inmune es posible sólo si las parejas tienen suficientes diferencias en los antígenos HLA, mientras similitudes por encima de 25% se considera un factor desfavorable en la reproducción.(33)

Tratamiento

La inmunización de linfocitos alogénico es un concepto terapéutico propuesto en 1981 y en los años siguientes ganó aceptación para el tratamiento de las mujeres que sufren de aborto involuntario recurrente. Los linfocitos se derivan de diferentes donantes HLA de sangre o del esposo, y se inyectan por vía intravenosa (IV), subcutánea (SC) o por vía intradérmica (ID), con un aumento en lograr el parto a término entre un 8-10.8%.(34)

Los mecanismos exactos de la inmunoterapia contra linfocitos paternos aún no se han dilucidado. Algunos investigadores sugieren que la inmunoterapia de linfocitos paternos puede actuar como inmunógeno para potenciar la respuesta inmune materna y para inducir varios anticuerpos humorales como reguladores inmunológicos para mantener el embarazo. Se sugirió además que los anticuerpos

humorales (APCA, Ab2 y MLR-BAbs) producidos como resultado de la inmunoterapia podrían enmascarar los antígenos HLA fetal y evitar que sean atacados por las células T maternas. Se ha demostrado recientemente que MLR-BAbs desarrollado como resultado de la inmunoterapia de linfocitos era IgG3 en la naturaleza y se asocia con éxito de embarazo en mujeres con RSA.(33)

El anticuerpo antiidiotípico contra el receptor de la célula T (RCT) que se encuentra presente en el suero de mujeres embarazadas normales proporcionaría otro mecanismo para la inmunoterapia. Después de la inmunización con linfocitos paternos, las células maternas T que reconocen antígenos HLA paternos (uno de los antígenos HLA del feto) se expandirían y servirían como inmunógenos para producir anticuerpos anti-TCR. El anticuerpo anti-TCR se uniría específicamente al TCR y suprimiría la respuesta inmune materna contra el feto, lo que permite que el feto escape del ataque inmunológico materno. Así, el efecto beneficioso de este procedimiento se ha atribuido a la inducción de diversos anticuerpos humorales que puedan bloquear el mecanismo inmune de rechazo del feto y ayuda en la implantación y el crecimiento fetal. El efecto beneficioso de la inmunoterapia de linfocitos paternos también incluyen la supresión específica y no específica de células T, una disminución en el nivel de receptores IL-2 maternos, y causa disminución en la actividad de las células NK.(32, 34)

Efectos adversos

Se ha planteado la preocupación sobre los posibles efectos adversos de la ITL, El riesgo de inmunización incluye la transmisión de organismos infecciosos tales como el promotor de citomegalovirus, hepatitis B y virus C y los virus de la inmunodeficiencia humana. como problemas relacionados con la transfusión, trastornos autoinmunes, trombocitopenia en el recién nacido e incluso isoimmunización por Rh, pero la evidencia es insuficiente para comprobar estas

asociaciones, y en los últimos años los avances en los protocolos han disminuido el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.(34)

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Evaluar la tasa de recién nacidos vivos de mujeres con aborto involuntario recurrente, manejadas con inmunización activa con leucocitos alogénicos, así como los eventos adversos presentados en el binomio madre-hijo.

5.2 Objetivos específicos

- Caracterizar la población a estudio (edad, tratamiento recibido).
- Evaluar la disminución en los niveles de Factor de necrosis tumoral, interferón gamma, y natural killer luego de inmunización con leucocitos alogénicos
- Determinar la efectividad de la inmunización activa con leucocitos alogénicos de la pareja en cuanto a la proporción de recién nacidos vivos, sobre otros tratamientos.
- Determinar la efectividad de la inmunización activa con leucocitos alogénicos de donantes en cuanto a la proporción de recién nacidos vivos, sobre otros tratamientos.
- Describir la frecuencia de eventos adversos no deseados en madres y en recién nacidos

6. Hipótesis

H0: La proporción de recién nacidos vivos, la presencia de eventos adversos, es igual en mujeres con inmunización activa con leucocitos alogénicos de la pareja o

de donantestratamiento inmunomodulador que en aquellas con otro tipo de tratamiento (placebo, no tratamiento)

Hi: La proporción de recién nacidos vivos, la presencia de eventos adversos, es diferente en mujeres con inmunización activa con leucocitos alogénicos de la pareja o de donantestratamiento inmunomodulador que en aquellas con otro tipo de tratamiento (placebo, no tratamiento)

7. Metodología

7.1 Tipo de estudio(35)

Se realizó un estudio tipo revisión sistemática de la literatura con análisis descriptivo tipo metaanálisis.

7.2 Métodos De Búsqueda

Primero se realizó una búsqueda a través de las siguientes bases de datos: Medline, Embase, Cochrane, Library y Scielo. También se realizó una búsqueda a través del registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) y, por último se realizó una búsqueda manual a través de las referencias de los estudios seleccionados siguiendo la estrategia de bola de nieve. Se realizó una búsqueda de literatura gris en las bases de datos de universidades.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: humanos, embarazo, aborto involuntario recurrente, prevención, control, inmunoterapia, inmunización, leucocitos alogénicos, trofoblasto, recién nacido, ensayos clínicos controlados,

cohorte, en diferentes combinaciones en inglés y español. A continuación se presentan los resultados en cada una de las bases de datos:

Medline

Número	Término de búsqueda	Resultado
1	"Pregnancy"[Mesh]	733.222
2	"Pregnant Women"[Majr]	2.621
4	"Abortion, Habitual"[Majr]	5.077
5	"Immunotherapy"[Mesh]	217.034
6	"Immunization, Passive"[Majr]	10.954
7	"Leukocytes"[Mesh]	642.734
8	"Transplantation, Homologous"[Majr]	6.001
9	"Clinical Trial" [Publication Type]	813.390
10	"Controlled Clinical Trial" [Publication Type]	89.356
11	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	395.437
12	"Cohort Studies"[Mesh]	1.445.450
13	"Longitudinal" Studies"[Mesh]	91.501
14	"Meta-Analysis" [Publication Type]	56.993
15	("Pregnancy"[Mesh]) OR "Pregnant Women"[Majr]	733.296
16	((("Immunotherapy"[Mesh]) OR "Immunization, Passive"[Majr]) OR "Leukocytes"[Mesh]) OR "Transplantation, Homologous"[Majr]	812.428
17	(((((("Clinical Trial" [Publication Type]) OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Cohort Studies"[Mesh]) OR "Longitudinal Studies"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])	2.082.040
18	((("Pregnancy"[Mesh]) OR "Pregnant Women"[Majr])) AND "Abortion, Habitual"[Majr]	
19	(((((("Pregnancy"[Mesh]) OR "Pregnant Women"[Majr])) AND "Abortion, Habitual"[Majr])) AND (((("Immunotherapy"[Mesh]) OR "Immunization, Passive"[Majr]) OR "Leukocytes"[Mesh]) OR "Transplantation, Homologous"[Majr]))	678
20	Search (((((((("Pregnancy"[Mesh]) OR "Pregnant Women"[Majr])) AND "Abortion, Habitual"[Majr])) AND (((("Immunotherapy"[Mesh]) OR "Immunization, Passive"[Majr]) OR "Leukocytes"[Mesh]) OR "Transplantation, Homologous"[Majr])))) AND ((((((("Clinical Trial" [Publication Type]) OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Cohort Studies"[Mesh]) OR "Longitudinal Studies"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])	123

Embase

Número	Término de búsqueda	Resultado
1	'pregnancy'/exp OR pregnancy	769.782
2	pregnant AND women	106.441
4	Abortion	94.767
5	'immunotherapy'	124.310
6	'immunization passive'	31
7	'leukocytes'	80.385
8	'transplantation homologous'	82
9	lymphocyte AND immunotherapy	42.525
10	leukocyte AND therapy	82.193
11	leukocyte AND immunotherapy	6.518
12	'clinical trial'	1.150.223
13	'controlled clinical trial'	366.713
14	'randomized controlled trial'	466.612
15	'cohort studies'	19.489
16	'longitudinal study'	97.478
17	'cohort analysis'	214.539
18	'metaanalysis'	4.495
19	pregnancy'/exp OR pregnancy OR (pregnant AND women)	789.285
20	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	272.553
21	12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	1.545.285
22	4 AND 20	10.63
23	19 AND 21 AND 22	149

Cochrane

Número	Término de búsqueda	Resultados
1	Pregnancy	28.706
2	Abortion	2.984
3	Leukocytes	2.704
4	Immunization	5.117
5	Immunotherapy	5.105
6	#1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5)	14

Ovid

Número	Término de búsqueda	Resultado
1	Pregnancy	1264381
2	Pregnant	398593
3	Abortion	130678
4	Recurrent miscarriage	3823
5	Habitual abortion	1151
6	Immunotherapy	140352
7	Leukocytes	265527
8	Lymphocyte	464426
9	Clinical Trial	1031298
10	Controlled Clinical Trial	198133
11	Randomized Controlled trial	675896
12	Cohort studies	282522
13	1 OR 2	1378486
14	6 OR 7 OR 8	803846
15	4 OR 5	4906
16	9 OR 10 OR 11 OR 12	1608407
17	13 AND 14 AND 15 AND 16	119

Lilacs

Número	Término de búsqueda	Resultado
1	Embarazo	25694
2	Aborto Habitual	210
3	Inmunoterapia	859
4	Inmunización Pasiva	194
5	Leucocitos	3380
6	Recién nacido	26337
7	Inmunoterapia OR "Inmunización pasiva" OR leucocitos	4229
8	Embarazo AND aborto habitual	145
9	Embarazo AND aborto habitual AND leucocito	4

En la página de www.clinicaltrials.gov no se encontró ningún estudio en conducción. No se encontró artículos en la búsqueda en literatura gris.

7.3 Población

7.3.1 Criterios de inclusión de los estudios

Como criterio de inclusión se seleccionaron los ensayos clínicos controlados aleatorizados, así como estudios analíticos de cohorte de:

- Mujeres con 3 o más abortos involuntarios, en quienes se realizó tratamiento inmunomodulador con leucocitos alogénicos.
- No más de un recién nacido vivo.
- Anatomía normal de la cavidad uterina evaluada mediante histerosalpingografía, sonohisterograma, ecografía vaginal o histeroscopia.
- Evaluaciones negativas para AIR no inmunológico (cariotipos de padres normales, anticuerpos antifosfolípido, defectos de fase lútea, no estar participando en otros ensayos clínicos)
- Embarazo confirmado por gonadotropina coriónica humana beta positivo (β -hCG) en suero u orina, o por ultrasonidos

7.3.2 Criterios de exclusión de los estudios

- Edad menor de 18 y mayor de 42 años
- Alteraciones en el ciclo menstrual (<23 días o >35 días)
- Mujeres con VIH, hepatitis B o C positiva.
- Estudios que no reporten el 50% o más de la información de los desenlaces.

7.4 Tipos de desenlaces

Se analizaron los siguientes desenlaces:

7.4.1 Desenlace primario

- Tasa de nacido vivo.

- Proporción de nacidos vivos luego de las 27 semanas de gestación.
- Proporción de nacidos vivos luego de las 22 semanas de gestación.

7.4.2 Desenlaces secundarios

- Proporción de mujeres que experimentan un evento adverso definido como cualquier evento médico adverso que ocurre a un participante durante un ensayo clínico, que no necesariamente tiene una relación causal con la intervención.(36)
- Proporción de recién nacidos con peso menor a 2.500 gr.
- Proporción de recién nacidos vivos que experimentan un evento adverso definido como cualquier episodio que ocasione la muerte, sea potencialmente mortal, requiera hospitalización en una unidad de cuidado neonatal o prolongación de la hospitalización existente, ocasione una discapacidad o incapacidad persistente o significativa o sea un defecto congénito o defecto de nacimiento.(36)
- Proporción de embarazos futuros.
- Proporción de test de natural killer y relación con pérdidas.

8. Análisis de la información

8.1 Identificación de los estudios

De las búsquedas realizadas primero se revisaron los títulos y los resúmenes de los resultados, con el fin de identificar los estudios que reúnan criterios de inclusión, posterior se obtuvo el documento completo y se revisó para determinar si se incluía en la revisión. Se explicó el motivo de los estudios excluidos luego de leer el documento completo (Anexo I).

Esta actividad fue realizada por 2 investigadores de manera independiente, en caso de discrepancias en cuanto a la selección de artículos un tercer investigador resolvió la duda, cegado a la selección por parte de los primeros investigadores.

Con la información obtenida se diligenció la base de datos para posterior extraer la información necesaria para un análisis cuantitativo de la información.

8.2 Clasificación de los estudios

Los estudios se clasificaron de acuerdo a su diseño metodológico en:

Ensayos clínicos.

Estudios de cohorte.

Se incluyeron este tipo de estudios por los desenlaces a evaluar, siendo los estudios intervención los necesarios para evaluar el desenlace de la terapia y los estudios observacionales analíticos de cohorte nos brindan una mejor predicción en el tiempo en que se modifican los parámetros de laboratorio estudiado.

8.3 Nivel de evidencia

Se empleó la clasificación del nivel de evidencia del Center of Evidence Based Medicine.(37) La clasificación se presenta en el anexo II.

8.4 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios

Se evaluó el riesgo de sesgos utilizando el instrumento Cochrane que incluye aspectos sobre la aleatorización, cegamiento y reporte, por medio del software RevManager. (38)

8.4.1 Generación aleatoria de la secuencia (verificación del posible sesgo de selección)

Se describió para cada estudio incluido, el método utilizado para generar la

secuencia de asignación en detalle suficiente, para permitir una evaluación de grupos comparables.

Se clasificó como:

- Bajo riesgo de sesgo (cualquier proceso de asignación al azar verdadera, como una tabla de números aleatorios; equipo generador de números aleatorios).
- Alto riesgo de sesgo (cualquier proceso no aleatorio, por ejemplo, par o impar fecha de nacimiento; hospital o número de historia clínica).
- Riesgo de sesgo incierto.

8.4.2 Ocultación de la asignación (verificación del posible sesgo de selección)

Se describió para cada estudio incluido el método utilizado para ocultar la asignación a las intervenciones antes de la asignación y evaluó si la asignación de intervención se podía haber previsto antes de, o durante el reclutamiento, o cambiado después de la asignación.

Se clasificó como:

- Bajo riesgo de sesgo (por medio de teléfono; sobres opacos cerrados numerados consecutivamente).
- Alto riesgo de sesgo (abrir la asignación aleatoria; sobres no sellados o no opacos, fecha de nacimiento).
- Riesgo de sesgo incierto.

8.4.3 El cegamiento de los participantes y del personal (verificación del posible sesgo de realización)

Se describió para cada estudio incluido los métodos utilizados, para cegar a los participantes del estudio y del personal (cuando aplique). Se consideró que los estudios son de bajo riesgo de sesgo si fueron cegados, o si juzgamos que la falta de cegamiento sería poco probable que afecte los resultados.

Se clasificó como:

- Bajo, alto o incierto riesgo de sesgo para los participantes.
- Bajo, alto o incierto riesgo de sesgo para el personal.

8.4.4 Resultados incompletos (verificación del posible sesgo de desgaste debido a la cantidad, naturaleza y tratamiento de los datos de resultado incompletos)

Se describió para cada estudio incluido y para cada resultado las exclusiones del análisis. Se evaluará en cada estudio incluido si presentan los motivos de la deserción o exclusión, donde informaron, y si los datos faltantes estaban equilibrados entre los grupos o se relacionaron con los resultados.

Se clasificó en:

- Bajo riesgo de sesgo (no hay datos de resultado faltantes; los datos de resultado faltantes están equilibrados entre los grupos).
- Alto riesgo de sesgo (los números o razones de datos se encuentran desequilibradas entre los grupos).
- Riesgo de sesgo incierto.

8.4.5 Descripción selectiva (verificación del sesgo de notificación)

Se describió para cada estudio incluido cómo se investigó la posibilidad de sesgo de informe selectivo de los resultados.

Se clasificó como:

- Bajo riesgo de sesgo (donde está claro que todos los resultados pre especificados del estudio y todos los resultados de interés para la revisión han sido reportados);
- Alto riesgo de sesgo (donde se ha evidenciado que no todos los resultados pre especificados del estudio se han presentado; resultados de interés se informaron de forma incompleta por lo que no se pueden utilizar; estudio no incluye los resultados clave que esperaríamos que hubiera informado);
- Riesgo de sesgo incierto.

8.4.6 Otro sesgo (verificación del sesgo debido a problemas no cubierto por los puntos anteriores)

Se describió para cada estudio incluido cualquier preocupación importante acerca de otras posibles fuentes de sesgo.

Los estudios analíticos de cohortes se evaluaron, en cuanto a su calidad se refiere, con la escala Newcastle-Ottawa(39) que considera aspectos:

- Representatividad de las cohortes.
- Demostración de la temporalidad.
- Comparabilidad de los grupos.
- Medición y presentación de los desenlaces.

8.4.7 Control del sesgo de publicación

El sesgo de publicación fue evaluado por medio de gráfico de embudo.(40) También se controló haciendo búsqueda de literatura gris.

8.5 Evaluación y análisis del efecto del tratamiento

En primer lugar se exploraron las fuentes clínicas de heterogeneidad entre los estudios. La homogeneidad clínica fue satisfactoria cuando se consideraron que los participantes, las intervenciones, las medidas de resultado y el momento de la medición de resultados fueron similares. Cuando se encuentren estudios clínicamente heterogéneos o que presenten información suficiente, se realizará un análisis descriptivo.

La homogeneidad estadística se evaluó mediante estadísticos de la heterogeneidad (varianza entre estudios, Tau²) la prueba de chi² y la estadística I² donde los valores de I² menores de 50% indican homogeneidad aceptable (baja heterogeneidad).

9. Consideraciones éticas

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, ahora Ministerio de Salud y de la Protección Social, es considerado como un estudio *sin riesgo*, ya que se trata de una revisión sistemática, y utiliza fuentes de información secundaria. Por lo anterior no requiere autorización por parte de Comité de Bioética, pero si necesita la aprobación del Centro de investigación de la Universidad del Rosario.

10. Cronograma

	Meses			
	1	2	3	4
	X			
Formulación de la pregunta de investigación	X			
Revisión de la literatura	X	X	X	X
Estructura y presentación del anteproyecto		X		
Aprobación del anteproyecto		X		
Revisión sistemática de la literatura		X		
Extracción y tabulación de los datos		X	X	
Análisis e interpretación de datos			X	X
Redacción documento final				X
Corrección del documento final				X

11. Recursos y presupuestos.

El costo total del estudio será asumido por los investigadores.

Tabla 1. Presupuesto general

RUBROS	FUENTES	TOTAL
	PROPIO	
PERSONAL	5.760.000	6.720.000
EQUIPOS	4.300.000	3.050.000
SOFTWARE	2.000.000	2.000.000
MATERIALES	60.000	60.000
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	1.800.000	1.800.000
TOTAL	\$ 13.920.000	\$ 13.920.000

Tabla 2. Gastos personales

Investigadores	DEDICACION HORAS SEMANA	RECURSOS		TOTAL
		UR	Propio	
Dra. Luz Elena González	6	NA	20.000	1.920.000
Dra. Andrea Lorena Polaina	6	NA	20.000	1.920.000

Tabla 3. Equipos propios

EQUIPO	VALOR
Computador portátil	1.350.000
Computador portátil	1.350.000

Impresora	350.000
-----------	---------

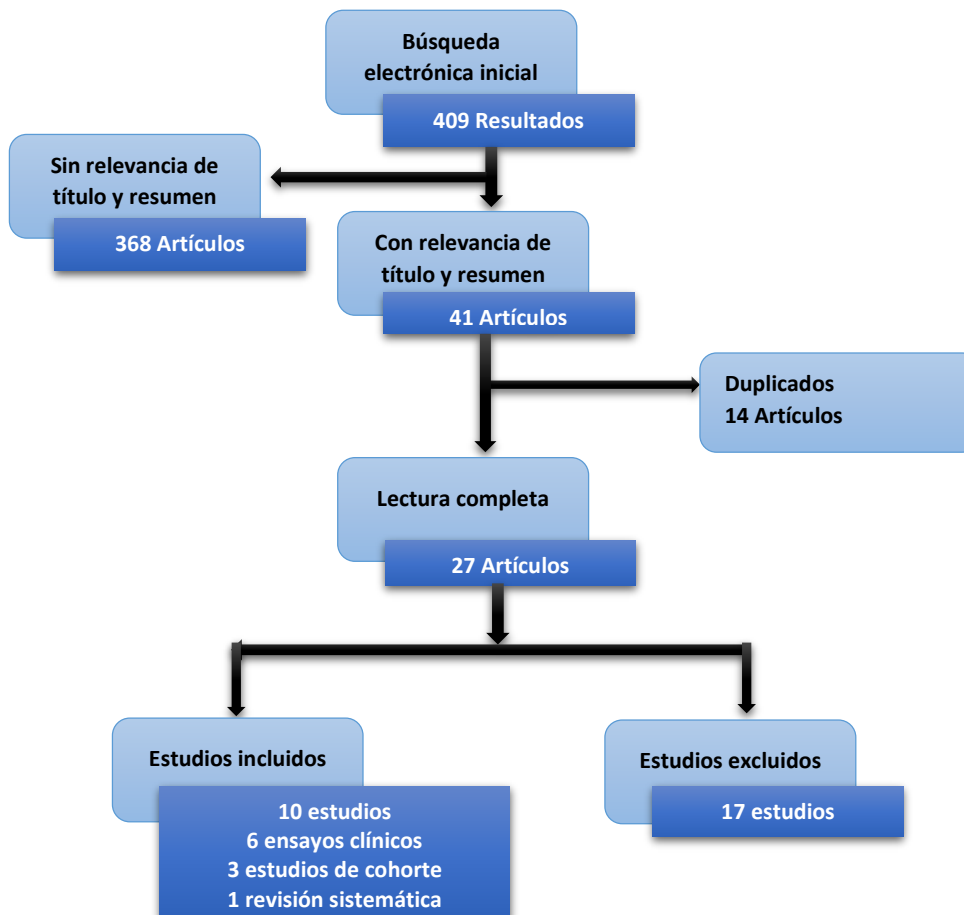
Tabla 4 Materiales, suministros y bibliografía

Materiales*		Fuente		Total
		Universidad del Rosario	Propio	
Artículos de revisión	Se requiere de búsqueda de artículos en revistas indexadas	NA	1.800.000	1.800.000
Resma papel		NA	10.000 pesos cada uno	20.000
Cartuchos de impresora		NA	2 color negro 20.000 pesos cada uno	40.000

12. Resultados

La búsqueda electrónica inicial arrojó 409 referencias, se excluyeron 368 artículos por carecer de relevancia en el título y en el resumen (figura 1). Se seleccionaron 41 artículos para revisión completa, discriminados en la siguiente manera: Medline 15 artículos, Embase 14, Cochrane 9, Ovid 3 y Lilacs 0. Se excluyeron 14 artículos por estar repetidos y se revisaron en la totalidad 27 artículos completos. Luego de aplicar los criterios de selección se excluyeron 17 artículos, incluyendo para el análisis 10 artículos, uno de los cuales fue una revisión sistemática que no aportó estudios adicionales, pero si consideramos de importancia su inclusión en la revisión de resultados.

Figura 1. Flujograma de búsqueda de literatura



12.2 Artículos incluidos

Se seleccionaron 9 artículos para revisión (tabla 1) y 1 de los artículos se trató de una revisión sistemática.(16) Las características principales se encuentran en la tabla 2, donde se describe: nombre del artículo, autores, país, año de publicación, metodología utilizada, participantes, intervenciones, medidas de resultados, resultados y conclusiones.

12.2.1 Características básicas de los estudios

Los estudios incluidos se publicaron entre los años 1992 a 2008, en cuanto al país de realización 2 fueron conducidos en Irán, 2 en Japón y 1 en india, Italia, Japón, Dinamarca Australia y Escocia; también se presentan el nivel de evidencia de cada uno de los artículos revisados (tabla 5). Las características básicas como tipo de estudio, intervención, número de participantes y desenlaces se presentan en el anexo IV.

Tabla 5. Evaluación niveles de evidencia

Id	Título	Autores	Año	País	Nivel de evidencia
4	Effect of leukocyte therapy on tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma production in patients with recurrent spontaneous abortion.(41)	Gharesifard B, Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E.	2008	Irán	2b
5	Effectiveness of leukocyte immunotherapy in primary recurrent spontaneous abortion (RSA).(42)	Gharesifard B(1), Zolghadri J, Foroughinia L, Tavazoo F, Samsami Dehaghani A.	2007	Irán	2b
6	Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions - Prospective non-randomized cohort study.(35)	Nonaka T. Takakuwa K. Ooki I. Akashi M. Yokoo T. Kikuchi A. Tanaka K.	2007	Japón	2b

9	Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: A current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion.(9)	Pandey M.K. Agrawal S.	2004	India	1b
16	Clinical trial of immunostimulation with a biological response modifier in unexplained recurrent spontaneous abortion patients.(43)	Katano K(1), Ogasawara M, Aoyama T, Ozaki Y, Kajiura S, Aoki K.	1997	Japón	1c
19	Immunotherapy and recurrent abortion: a randomized clinical trial.(44)	Illeni MT. Marelli G. Parazzini F	1994	Italia	1b
20	Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage.(45)	Christansen O.B. Mathiesen O. Husth M. Lauritsen J.G. Grunnet N.	1994	Dinamarca	1c
24	Treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal lymphocytes: results of a controlled trial.(46)	Gatenby PA(1), Cameron K, Simes RJ, Adelstein S, Bennett MJ, Jansen RP, Shearman	1993	Australia	1b
25	Soluble interleukin-2 receptors in recurrent miscarriage and the effect of leukocyte immunotherapy.(47)	Kilpatrick DC	1992	Escocia	1b

12.2.2 Riesgo de sesgos

El riesgo de sesgo en los ensayos clínicos incluidos para la revisión, se presenta en la figura 2. Al realizar el funnel plot, se evidencia una distribución asimétrica, lo que puede indicar sesgo de publicación, sin embargo también puede deberse a los estudios con pequeña muestra o a las diferencias en la calidad metodológica que se evidencian en la figura 2 (figura 3). La evaluación de la calidad de los artículos analíticos de cohorte se muestra en la tabla 6 y 7.

Figura 2. Riesgo de sesgos en ensayos clínicos de acuerdo al instrumento Cochrane.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Christansen O.B.	?	+	+	+	+	?	+
Gatenby PA	+	+	+	+	?	+	+
Illeni MT	+	?	+	+	+	?	+
Katano K.	+	+	+	+	+	+	+
Kilpatrick DC	+	?	?	?	+	+	+
Pandey M.K.	+	?	+	+	+	+	+

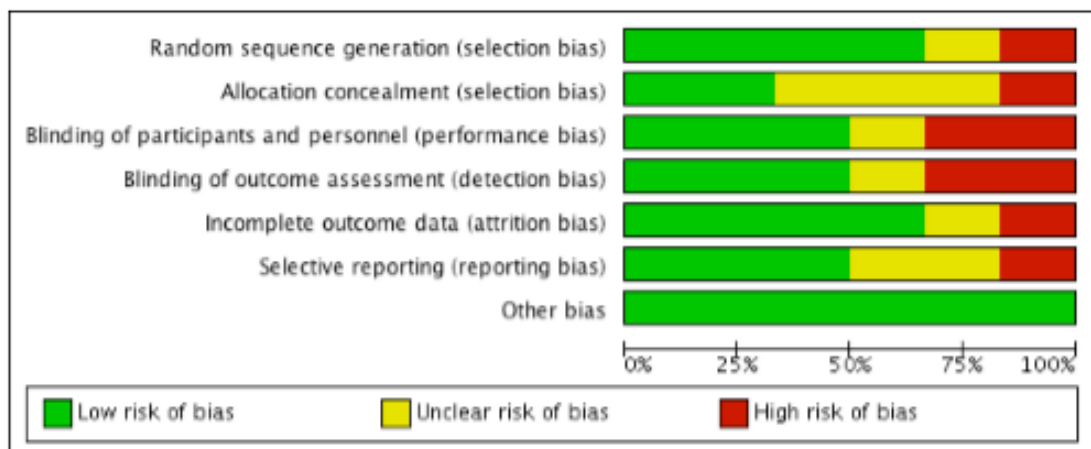


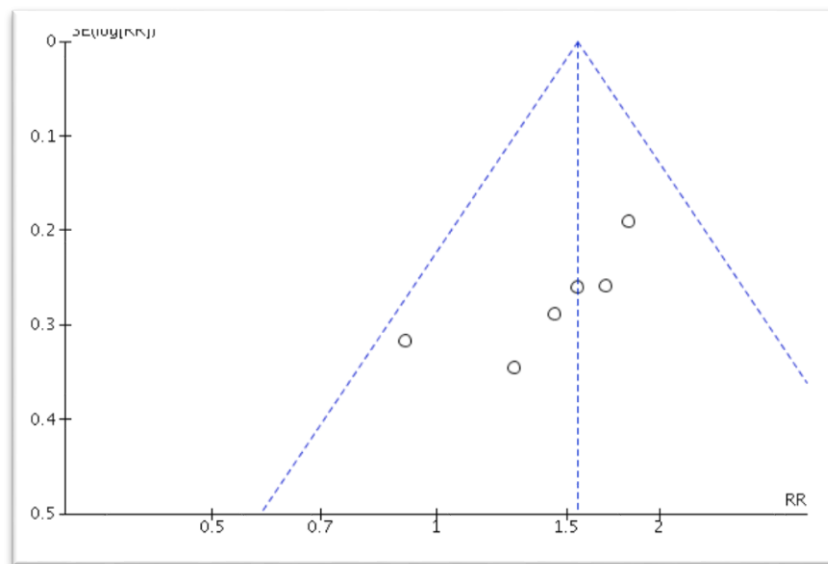
Tabla 6. Criterios de la escala Newcastle-Ottawa cumplidos por los estudios observacionales evaluados

Id	Tipo de estudio	Autor	S1	S2	S3	S4	C1	D1	D2	D3
1	Cohorte	Gharesti-Fard B 2008(41)	A	A	B	A	A	B	A	A
2	Cohorte	Gharesti-Fard B 2007(42)	B	A	B	A	A	B	B	A
3	Cohorte	Nonaka T. 2007(35)	A	A	B	A	A y B	A	A	A

Tabla 7. Puntaje de la escala Newcastle-Ottawa.

Id	Tipo de estudio	Autor	Selección 4 estrellas	Comparación 2 estrellas	Desenlace 3 estrellas	Total 9 estrellas
1	Cohorte	Gharesti-Fard B 2008(41)	4	1	3	8
2	Cohorte	Gharesti-Fard B 2007(42)	4	1	2	7
3	Cohorte	Nonaka T. 2007(35)	4	2	3	9

Figura 3. Funnel plot ensayos clínicos incluidos.



12.2.3 Financiación

Todos los artículos contaron con financiación privada, ninguno presentó financiación o grant de la industria farmacéutica (tabla 8).

Tabla 8. Presentación de financiación de los estudios.

Id	Autor	Comentario
4	Gharesti-Fard B	Financiado por un grant de la Universidad de Shiraz de Ciencias Médicas
5	Gharesti-Fard B,	Financiado por el grant N 85-3044 de la Universidad de Shiraz de Ciencias Médicas
6	Nonaka T.	Financiado parcialmente por un grant del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón y por un grant de ayuda para Investigación Científica del Ministerio de Educación, Ciencia, Deportes y Cultura de Japón
9	Pandey M.K.	Financiado por el Concejo De Investigaciones Médicas de Nueva Deli y el Concejo de Ciencia y Tecnología Uttar Pradesh de India
10	Illeni MT.	Financiado por un grant del Consejo Nacional de Investigación de Roma, Italia
15	Katano K	Financiado por un grant del Ministerio de Salud y Bienestar de Japón
20	Christansen O.B.	Grants del Research Fund of Aalborg Voluntary Blood Donors y por el Research Fund of the Country of North Jutland y Aalborg Tifts Julelotteri
24	Gatenby PA	Fondos del Hospital Royal Prince Alfred
25	Kilpatrick DC	Financiado por grants del Chief Scientist Organization of the Scottish Office

12.2.4 Características de la población

Se incluyó para el análisis estadístico 6 ensayos clínicos, con una población en el grupo de leucocitos alogénicos de 385 y de grupo control de 165 manejados con: autotransfusión, placebo con solución salina normal (SSN) o tratamiento expectante. La población contó con diagnóstico de AIR realizado por ginecólogo,

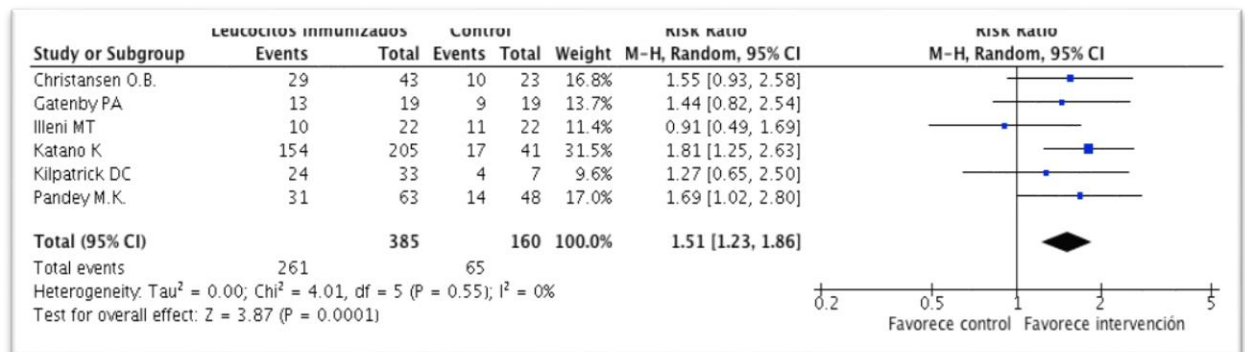
con estudio competo para causas no inmunológicas de AIR, como cariotipo paterno, anticuerpos antifosfolípidos, anatomía uterina, defectos de la fase lútea, estudio serológico y clínico. Tamizaje para VIH, hepatitis B (HB) y hepatitis C(HC). Pandey y col(9)solicita en adicional prueba de tolerancia a la glucosa, Illeni también solicitó screening inmunológico de complemento C3 y C4,inmunoglobulina IgG, IgA e Ig, y Gatenby y col(46) incluye en la batería de exámenes cobre sérico y prueba de STORCH.

12.2.5 Desenlace gestación

Recién nacido vivo.

La inmunización con leucocitos alogénicos mostró un efecto positivo en lograr el recién nacido vivo, de 67,7% de los partos, mientras que en el grupo control se presentó una tasa de 40,4% recién nacido. Mediante un modelo de efectos aleatorios, se encontró un RR 1,51 (IC 1,23-1.86), test de heterogeneidad chi2 de 0,55 e I²:0% lo que demuestra una baja heterogeneidad entre los estudios incluidos (figura 4).

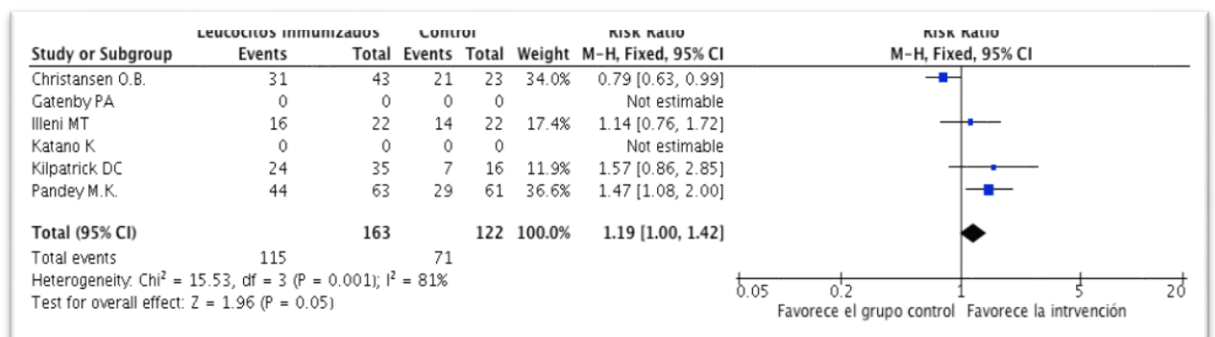
Figura 4. Forest plot recién nacido vivo.



Gestación confirmada.

Cuatro estudios aportaron información de la frecuencia de gestación de los participantes, sin importar el resultado(9, 44, 45, 47); el estudio de Christiansen, Illeni y Kilpatrick, (44, 45, 47) no mostraron diferencias en lograr la gestación entre los intervenidos con leucocitos alogénicos y los controles, pero el estudio de Pandey,(9) con un peso de 36.6% en el metaanálisis, mostro que las participantes con transfusión de anticuerpos autoinmunes lograron mayores tasas de gestación que los controles con un RR 1.47 (IC1.08-2.0), para un resultado global de 1,19 (IC-1.0-1.42), estadísticamente no significativo (figura 5). Al revisar el metaanálisis de Wong y col,(10) las mujeres tratadas con inmunización con leucocitos paternos no presentaron mayor odds de recién nacido vivo comparado con placebo OR 1,2 IC95% 0,89-1,70. La inmunización con leucocitos paternos o de terceros no proveen un beneficio adicional al placebo en cuanto a la tasa de recién nacidos vivos.

Figura 5. Forest-plot gestación confirmada.

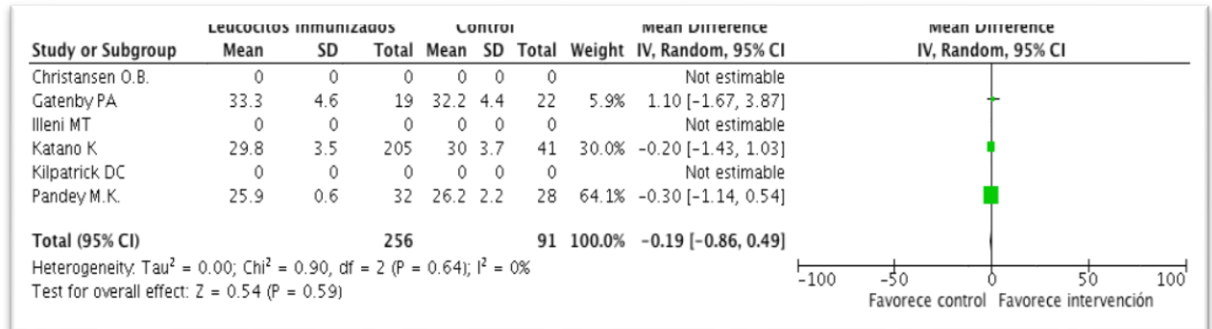


12.2.6 Edad de las participantes

Se evaluó la edad de las participantes, mostrando que no se presentaron diferencias entre el grupo intervención y control. Sin embargo el metaanálisis solo pudo incluir tres estudios,(9, 43, 46) ya que el de Christansen y col presentó los

resultados en mediana, y rango intercuartílico, el estudio de Illeni clasificó la edad en menores de 34 y de 34 o mayores y el de Kilpatrick no presenta la edad en sus resultados (figura 6).

Figura 6. Forest-plot edad de las participantes.



12.2.7 Evaluación de anticuerpos

Los hallazgos de anticuerpos y subtipificación de linfocitos se realiza de forma cualitativa debido a la heterogeneidad en los estudios incluidos.

Gharsi-Fard y col(41) evaluaron los cambios en la producción de citocinas tipo Th1, la población expuesta la correspondió 25 participantes que recibieron tratamiento inmunomodulador, 17 (68%) de ellos tuvieron como resultado un recién nacido vivo; estas fueron catalogadas como grupo exitoso. En las ocho (32%) restantes el embarazo resultó en otro aborto (grupo sin éxito). El grupo control estuvo compuesto por 16 mujeres no gestantes. La concentración media de TNF- α en el grupo de AIR (antes del tratamiento) fue significativamente mayor en comparación con los controles normales (545,2 pg/ml vs 126,2 pg/ml, p = 0,0001). Después de la inmunoterapia, el nivel de TNF- α se redujo significativamente (545,2 pg vs 295,6 pg/ml, P = 0,04) (Tabla I). Curiosamente, la concentración media de TNF- α se redujo significativamente sólo en grupo de éxito

(722,9 pg /mL vs 170,6 pg / ml, p=0,0001).

El nivel en el grupo sin éxito se elevó o permaneció sin cambios (167,6 pg/ml a 561,2 pg/ml).

El interferón-gamma (IFN- γ) fue detectable en el sobrenadante del cultivo de la mayoría de los casos y en todos los controles. La concentración media de IFN- γ fue significativamente mayor en el grupo de control normal, en comparación con el de pacientes con AIR (336,6 pg/ml vs 2425,5 pg/ml, p=0,0001). Al igual que el TNF- α después de la inmunoterapia, el nivel de IFN- γ redujo significativamente en pacientes con un tratamiento exitoso (300,7 pg/ml a 22,1 pg/ml, p=0,025) y también se mantuvo significativa en pacientes IRA con embarazo fallido (412,8 pg/ml frente a 254,3 pg/ml, p=0,02).

Nonaka y col(35) evaluaron el papel de los anticuerpos bloqueantes de linfocitos mixtos (MLR-BAbs) y su relación con el éxito de recién nacido vivo. En 179 (78.5%) gestantes con AIR y MLR-BAbs negativo, se inició inmunoterapia con leucocitos autoinmune a 156, y 23 gestantes no quisieron recibir tratamiento, por lo que se dejó manejo expectante. De las 23, 18 experimentaron 20 gestaciones, resultado en 6 embarazos exitosos (recién nacido a término), las 14 restantes terminaron en nuevo episodio de aborto; 9 de estas pacientes decidieron iniciar inmunoterapia. El total de gestantes con tratamiento de inmunoterapia fue de 165 con 98.2% de MLR-BAbs positivo; 140 experimentaron nuevo embarazo (84.8%), con una tasa de éxito de 78.6%, y 28 casos de aborto y dos embarazos ectópicos. Estos resultados sugieren que el MLR-BAbs es un buen predictor de gestación y que la utilización de terapia inmunológica con leucocitos, favorece las gestaciones de causa autoinmune.

En el estudio de Pandey y col (9) se determinó el porcentaje de mujeres con MLR-

BABs positivo, con un punto de corte mayor a 30 de acuerdo a la fórmula: promedio de suero control - promedio de suero inmunizado/promedio en suero control x100. Las mujeres que se asignaron al grupo control no lograron este punto de corte, pero de ellas 29 lograron la gestación y solo 10 dieron parto a recién nacido. En las mujeres en el tratamiento con leucocitos, lograron éxito en recién nacido vivo en 25 de 32 (84%) y las 7 que abortaron, no lograron niveles mayores a 30.

Illeni y col(44) describieron en la metodología del estudio que se evaluaría la relación entre la MLR-BABs y los resultados de la gestación. La actividad de cultivo mixto de linfocitos se evaluó de acuerdo con la siguiente fórmula: promedio de suero inmunizado /promedio de suero control por 100 y la presencia de inhibición se definió como valores <40%. Sin embargo en los resultados no presentaron valores de anticuerpos.

El estudio de Christansen y col(45) evaluó los diferentes tipos de linfocitos, linfocitos T (CD2), linfocitos T helper (CD4), linfocitos Tcitotóxicos/supresores (CD8) y Natural killers (CD16) y su relación con los desenlaces maternos. En las pacientes estudiadas no se evidenció diferencias en el primer trimestre entre los subtipos de linfocitos, las mujeres que presentaron aborto mostraron mayores niveles de CD16 (12,3 vs 7,6%), que las mujeres con embarazo a término. La mayoría de las mujeres en el grupo inmunizado, mostró anticuerpos contra complementos dependientes de linfocitos en el primer trimestre, no así las tratadas con placebo ($p < 0,01$). Sin embargo no se evidenció diferencias en las mujeres con recién nacido que aquellas con aborto. El porcentaje de CD16 más bajo en mujeres que llevaron a término su embarazo pudo haber sido un hallazgo fortuito, de acuerdo a los autores, sin embargo esta asociación debe ser estudiada más a fondo.

Kilpatrick (47) evaluó los niveles de receptores de Interleukina-2 (IL-2). Las pacientes con AIR mostraron mínima diferencias en cuanto al grupo control, sin embargo, al dicotomizar a las pacientes como aquellas con tres o cuatro abortos previos y 5 o más abortos, se evidenció una gran diferencia entre valores (573 ± 438 vs. 910 ± 566 ; $P < 0.001$). Es más, cuando se relacionó el número previo de abortos con los niveles de IL-2 se evidenció una tendencia directamente proporcional con el número de abortos. En cuanto al resultado de la gestación, se compararon los niveles de IL-2 de 7 sueros de pacientes del grupo placebo y en 33 del grupo de inmunoterapia, que alcanzaron la gestación. Los niveles de IL-2 en el primer trimestre de gestación, de las mujeres que lograron recién nacido vivo fue menor que aquellas que presentaron aborto (412 ± 163 vs. 745 ± 472 ; $P < 0.01$). Esta diferencia estadística, se mantuvo cuando se evaluaron solo las pacientes en quienes se realizó inmunoterapia. Estos resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se tomaron en el primer trimestre de gestación, sin embargo al tomarlas antes del embarazo no se evidenció esta diferencia, lo que limita el papel de la IL-2 en el pronóstico de una gestación, pero si puede servir al ser tomada en el primer trimestre para conocer el curso de la gestación.

12.2.8 Eventos adversos

No todos los estudios reportaron eventos adversos; Katano reportó que las pacientes intervenidas en el grupo control presentaron enrojecimiento en el sitio de punción.(43) Pandey, (9) Gatenby (46) e Illeni (44) no manifestaron haber presentado eventos adversos de ningún grupo. Chistasen reportó una reacción anafiláctica en un paciente en el grupo tratamiento y mareos en tres pacientes.(45)

13. Discusión

En la actualidad no existe claridad acerca de los procesos fisiopatológicos que explican el AIR, encontrándose controversia y a menudo contradicciones en las opiniones provenientes de diversas fuentes, sin embargo, los mecanismos sugeridos hasta el momento incluyen: reacción de rechazo a injerto mediada por células T citotóxicas; incremento de la histocompatibilidad; ausencia de anticuerpos bloqueantes/citotóxicos maternos; alteración en la función de las células NK y su distribución en el embarazo; y presencia de isoanticuerpos citotóxicos de origen materno.(30, 31)

Después de una exploración sistemática de la literatura disponible en diferentes bases de datos, se incluyeron 10 artículos que cumplían los criterios de inclusión planteados, por medio de los cuales, se buscó establecer un efecto positivo en lograr recién nacido vivo, en las gestantes que estuvieron con manejo con tratamiento inmunomodulador con linfocitos paternos o de donantes, de los cuales 5 estudios presentan grado de recomendación 1b y un estudio 1c. Los hallazgos encontrados deben ser interpretados con cautela, ya que algunos de los estudios presentaron riesgo de sesgo. La metodología empleada en la búsqueda de la evidencia científica nos permitió lograr incluir la gran mayoría de las publicaciones y se considera que existe un bajo riesgo de haber omitido estudios de interés para esta revisión sistemática.

El análisis cuantitativo de los datos mostró beneficio a favor de la intervención del tratamiento inmunomodulador, sin embargo como se había explicado anteriormente, el riesgo de sesgo está presente en algunos estudios incluidos, como el caso de Katano (43) que aportó un 31,5% de peso en el análisis cuantitativo, tuvo la limitación de ser un estudio abierto, no aleatorizado, favoreciendo la presentación de sesgo de selección o confusión. El estudio de

Christiansen presentó riesgo de sesgo en la generación de secuencia, en el cegamiento y se existen duda en cuanto al reporte selectivo. Illeni y col también presento riesgo de sesgo en el cegamiento de los participantes y los investigadores, estas limitaciones pudieron llevar a una posible sobreestimación de los efectos de tratamiento.

Los mecanismos fisiológicos que permiten a una madre tolerar su bebé semi-alogénico no se encuentran definidos. Se sugiere, que los antígenos leucocitarios humanos de las parejas, la ausencia de anticuerpos maternos leucocitotóxicos, o la ausencia de anticuerpos bloqueadores maternos están asociados con el AIR. (23) La inmunoterapia con transfusión de leucocitos (ITL) con las células paternas o de donantes, permite estimular la respuesta inmune específica de la mujer a los aloantígenos paternos. Este tratamiento aumenta la producción de MLR-BAbs durante el período de la ovulación e induce inmunosupresión transitoria en el momento de la implantación del cigoto.(9-11) Lo que resalta con lo reportado por resultados de los estudios de Nonaka(35) y Pandey,(9) que encontraron una asociación entre los resultados de recién nacido vivo y los niveles de MLR-BAbs, aunque cada estudio presentó una manera diferente de interpretación de resultados. Consideramos importante anotar que el estudio de Illeni y col describe dentro de la metodología la investigación, no es claro dentro de los resultados la interpretación.

Los defectos en los factores inmunosupresores (citocinas y factores de crecimiento) a nivel local de la decidua/trofoblasto han sido también implicados. Los niveles séricos elevados de células NK también se han encontrado en las mujeres que tienen abortos involuntarios cariotípicamente normales, y la presencia de mayores niveles de células NK en mujeres no embarazadas, se asoció con una mayor probabilidad de aborto involuntario en un embarazo posterior.(23) el estudio de Christiansen y col encontró menores niveles de células NK que aquellas que

presentaron éxito en el desenlace del embarazo, pero los resultados todavía no son concluyentes, y se basan en teorías que no estén 100% fundamentadas.

Algunas limitaciones en los estudios incluidos es el bajo tamaño de muestra, con en el caso del estudio de Illeni y col, así como su metodología abierta y no aleatorizada. Por otro lado los estudios no presentaron resultados de recién nacido, no se conoce las condiciones del parto, no se presentaron la edad gestacional al momento del parto, por lo que no se pudo responder a preguntas hechas en el planteamiento del problema. Con la implementación de intervenciones que permiten mejorar las condiciones de vida de recién nacidos con peso extremadamente bajo para la edad, la implementación de tratamientos que permitan prolongar en varias semanas la gestación, puede brindar beneficios circunstanciales a las mujeres que no han podido lograr culminar la gestación.

Los mecanismos exactos de la inmunoterapia contra linfocitos paternos aún no se han dilucidado. Algunos investigadores sugieren que la inmunoterapia de linfocitos paternos puede actuar como inmunógeno para potenciar la respuesta inmune materna y para inducir varios anticuerpos humorales como reguladores inmunológicos para mantener el embarazo. Este estudio aporta a la evidencia del uso de terapia leucocitaria puede favorecer los resultados favorables de la gestación, sin embargo se debe evaluar las características de las pacientes objeto de tratamiento y descartar causas endocrinas, autoinmunes y morfológicas antes de pensar en iniciar esta terapia. Se necesitan estudios con mayor rigor metodológico, así como con mayor tamaño de muestra, para dar una mayor certeza en la recomendación del tratamiento inmunomodulador con leucocitos así como con mayor descripción de las características en las maternas y en los recién nacidos.

14.Recomendaciones

- Consideramos que la terapia con inmunomoduladores para pérdida gestacional recurrente, a pesar de mostrar un resultado favorable en esta revisión no se considera manejo de primera línea para AIR, debido a la baja calidad de los estudios realizados hasta el momento y resultados diversos.
- Se deben realizar estudios adicionales con adecuada metodología y bajo riesgo de sesgos que apoyen los resultados presentados en esta investigación.
- Es necesario continuar en la búsqueda de terapias adecuadas y efectivas para el manejo de la pérdida gestacional recurrente, ya que esta condición genera un gran impacto tanto para las parejas con deseo de fertilidad como para su entorno familiar.

15. Conclusiones

El tratamiento inmunomodulador con leucocitos alogénicos parece ser una estrategia efectiva en lograr el recién nacido vivo, cuando se utiliza en gestantes con AIR en quienes se haya descartado causas endocrinas, metabólicas y estructurales de aborto, de acuerdo al análisis estadístico; sin embargo en la práctica diaria no se recomienda como una estrategia debido a la baja calidad metodológica de los estudios incluidos.

La presencia de MLR-BAbs favorece el éxito del recién nacido, en mujeres con AIR, sin embargo se encontró una alta variabilidad en su estratificación e interpretación.

No existe un estudio rutinario que pueda predecir con alta fiabilidad el resultado del embarazo, y los múltiples estudios de laboratorio presentados muestran una alta variabilidad en el procesamiento y la interpretación.

La metodología empleada en la búsqueda de la evidencia científica nos permitió lograr incluir la gran mayoría de las publicaciones y se considera que existe un bajo riesgo de haber omitido estudios de interés para esta revisión sistemática.

Los estudios no incluyeron resultados de importancia como edad gestacional del parto, características del recién nacido como peso y sexo y necesidad de ingreso a unidad de cuidado neonatal, por lo que no se pudo responder las preguntas planteadas en la metodología.

Se sugiere la realización de estudios con metodologías robustas y que apoyen los resultados presentados en esta investigación, y que puedan brindar un beneficio a las pacientes con AIR.

16. Referencias bibliográficas

1. Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Würfel W, Thaler CJ, et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *Journal of reproductive immunology*. 2010;85(1):25-32.
2. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 2006;21(9):2216-22.
3. Shapira E, Ratzon R, Shoham-Vardi I, Serjienko R, Mazor M, Bashiri. Primary versus secondary recurrent pregnancy loss – epidemiological characteristics, etiology, and next pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2012;40:389–96.
4. Cavalcante MB, Costa FDS, Araujo Júnior E, Barini R. Risk factors associated with a new pregnancy loss and perinatal outcomes in cases of recurrent miscarriage treated with lymphocyte immunotherapy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014(0):1-5.
5. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, 2:CD000112. .
6. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2009;2(2):76.
7. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Recurrent miscarriage. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(18):1740-7.
8. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(3):176-89.
9. Pandey MK, Agrawal S. Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: a current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion. *International immunopharmacology*. 2004;4(2):289-98.

10. Pandey MK, Saxena V, Agrawal S. Characterization of mixed lymphocyte reaction blocking antibodies (MLR-Bf) in human pregnancy. *BMC pregnancy and childbirth*. 2003;3(1):2.
11. Kling C, Schmutzler A, Wilke G, Hedderich J, Kabelitz D. Two-year outcome after recurrent implantation failure: prognostic factors and additional interventions. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2008;278(2):135-42.
12. Egerup P, Lindschou J, Gluud C, Christiansen OB, ImmuRe MIPDSG. The Effects of Intravenous Immunoglobulins in Women with Recurrent Miscarriages: A Systematic Review of Randomised Trials with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses Including Individual Patient Data. *PloS one*. 2015;10(10):e0141588.
13. Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2005;272(2):95-108.
14. Costa CM, Mattos CA, Cuce MR. Estrategia pico para la construcción de la pregunta de investigación y la búsqueda de evidencias. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2007;15(3). .
15. Khonina N, Broitman E, Shevela E, Pasman N, Chernykh E. Mixed lymphocyte reaction blocking factors (MLR-Bf) as potential biomarker for indication and efficacy of paternal lymphocyte immunization in recurrent spontaneous abortion. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;288(4):933-7.
16. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *The Cochrane Library*. 2014.
17. Daya S, Gunby J. The effectiveness of allogeneic leukocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1994;32(4):294-302.
18. Branch W, Gibson M, silver M. Recurrent Miscarriage. *N engl J Med*. 2010 28;363(18):1740-7.
19. American college of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001.

- (replaces technical Bulletin Number 212, september 1995). American college of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 aug;78(2):179-90.
20. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *The Lancet*. 2006;368(9535):601-11.
 21. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, Kumagai K, Suzuki S. Midline uterine defect size is correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertility and sterility*. 2010;93(6):1983-8.
 22. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertility and sterility*. 2004;81(2):367-73.
 23. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(5):1174-9.
 24. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annual review of immunology*. 2013;31:387-411.
 25. Salamonsen LA, Evans J, Nguyen H, Edgell TA. The Microenvironment of Human Implantation: Determinant of Reproductive Success. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2015.
 26. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 2012;27(8):2297-303.
 27. Golos TG, Bondarenko GI, Dambaeva SV, Breburda EE, Durning M. On the role of placental Major Histocompatibility Complex and decidual leukocytes in implantation and pregnancy success using non-human primate models. *The International journal of developmental biology*. 2010;54(2-3):431.
 28. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2(9):656-63.
 29. Tilburgs T, Scherjon SA, van der Mast BJ, Haasnoot GW, Voort-Maarschalk MV-v, Roelen DL, et al. Fetal-maternal HLA-C mismatch is associated with

decidual T cell activation and induction of functional T regulatory cells. *Journal of reproductive immunology*. 2009;82(2):148-57.

30. Porter TF, Scott JR, editors. Alloimmune causes of recurrent pregnancy loss. *Seminars in reproductive medicine*; 2000.

31. Radović-Janošević D, Lilić V, Bašić H, Tubić-Pavlović A, Stefanović M, Milošević J. Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions. *Vojnosanitetski pregled*. 2011;68(1):41-5.

32. Wu L, Luo L-H, Zhang Y-X, Li Q, Xu B, Zhou G-X, et al. Alteration of Th17 and Treg cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion before and after lymphocyte immunization therapy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12(74):10.1186.

33. Khonina NA, Broitman EV, Shevela EY, Pasman NM, Chernykh ER. Mixed lymphocyte reaction blocking factors (MLR-Bf) as potential biomarker for indication and efficacy of paternal lymphocyte immunization in recurrent spontaneous abortion. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;288(4):933-7.

34. Pandey MK, Thakur S, Agrawal S. Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2004;269(3):161-72.

35. Nonaka T, Takakuwa K, Ooki I, Akashi M, Yokoo T, Kikuchi A, et al. Results of Immunotherapy for Patients with Unexplained Primary Recurrent Abortions—Prospective Non-Randomized Cohort Study. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2007;58(6):530-6.

36. ICH-Guideline for Good Clinical Practice. [Internet]; 2002. [fecha de consulta 5 de Agosto de 2015]. Disponible en: [\[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf%5D\]](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf%5D).

37. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The oxford levels of evidence 2. [Internet]; 2009 [fecha de consulta 6 de Agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

38. Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Wiley Online Library; 2008.
39. Wells GA, Shea B, O'connell D, Peterson JEA, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.
40. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. Publication Bias. En Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. Introduction to meta-analysis Londres. London: Wiley; 2009.
41. Gharesi-Fard B, Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E. Effect of Leukocyte Therapy on Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interferon-Gamma Production in Patients with Recurrent Spontaneous Abortion. American Journal of Reproductive Immunology. 2008;59(3):242-50.
42. Gharesi-Fard B, Zolghadri J, Foroughinia L, Tavazoo F, Samsami Dehaghani A. Effectiveness of leukocyte immunotherapy in primary recurrent spontaneous abortion (RSA). Iran J Immunol. 2007;4(3):173-8.
43. Katano K, Ogasawara M, Aoyama T, Ozaki Y, Kajjura S, Aoki K. Clinical trial of immunostimulation with a biological response modifier in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. Journal of clinical immunology. 1997;17(6):472-7.
44. Illeni MT, Marelli G, Parazzini F, Acaia B, Bocciolone L, Bontempelli M, et al. Immunology: Immunotherapy and recurrent abortion: a randomized clinical trial. Human Reproduction. 1994;9(7):1247-9.
45. Christiansen OB, Mathiesen O, Husth M, Lauritsen JG, Grunnet N. Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 1994;73(3):261-8.
46. Gatenby PA, Cameron K, Adelstein S, Simes R, Bennett MJ, Jansen RP, et al. Treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal lymphocytes: results of a controlled trial. American Journal of Reproductive Immunology. 1993;29(2):88-94.

47. Kilpatrick DC. Soluble interleukin-2 receptors in recurrent miscarriage and the effect of leukocyte immunotherapy. *Immunology letters*. 1992;34(3):201-6.

17. Anexos

Anexo I. Artículos incluidos para lectura completa

Id	Título	Autores	Año publicación
1	Evidence-based management of recurrent miscarriages	Jeve Y.B. Davies W.	2014
2	Immunotherapy for recurrent miscarriage.	Wong, Luchin F. Porter, Flint T. Scott, James R.	2014
3	Study on positive rate of blocking antibody in women with recurrent spontaneous abortion administered by route and frequency of paternal lymphocyte immunotherapy	Yu H.L. Deng X.H. Chao L. Chen C. Han Y.L.	2013
4	Effect of leukocyte therapy on tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma production in patients with recurrent spontaneous abortion.	Gharesi-Fard B(1), Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E.	2008
5	Effectiveness of leukocyte immunotherapy in primary recurrent spontaneous abortion (RSA).	Gharesi-Fard B(1), Zolghadri J, Foroughinia L, Tavazoo F, Samsami Dehaghani A.	2007
6	Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions - Prospective non-randomized cohort study	Nonaka T. Takakuwa K. Ooki I. Akashi M. Yokoo T. Kikuchi A. Tanaka K.	2007
7	Immunotherapy for recurrent miscarriage	Porter T.F. LaCoursiere Y. Scott J.R.	2006

8	What treatments prevent miscarriage after recurrent pregnancy loss?	Price M Kelsberg G.Safranek S	2005
9	Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: A current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion	Pandey M.K. Agrawal S.	2004
10	Immunotherapy for recurrent miscarriage.	Scott J.R.	2003
11	Adverse influence of numbers of previous miscarriages on results of paternal lymphocyte immunization in patients with recurrent spontaneous abortions	Katano K. Aoki K. Ogasawara M.S. Suzumori K.	2000
12	Is the paternal mononuclear cells' immunization a successful treatment for recurrent spontaneous abortion?	Ramhorst R(1), Agriello E, Zittermann S, Pando M, Larriba J, Irigoyen M,	2000
13	Comparative study of the third party and paternal leukocyte immunization in recurrent spontaneous abortion of lowered maternal-fetal immunorecognition	Li D. Li C. Zhu Y.	1998
14	Recurrent miscarriage (REMIS) study: how should data from women who do not become pregnant be handled?	Karrison TG. Ober C	1998
15	Clinical and immunological condition of newborns of mothers treated for recurrent spontaneous abortions with paternal lymphocytes immunization.	Malinowski A(1), Prochowska A, Banasik M, Wilczyński J, Szpakowski M, Zeman K, Oszukowski P, Lerch E.	1997
16	Clinical trial of immunostimulation with a biological response modifier in unexplained recurrent spontaneous abortion patients.	Katano K(1), Ogasawara M, Aoyama T, Ozaki Y, Kajjura S, Aoki K.	1997

17	Immunotherapy of recurrent spontaneous abortion by vaccination with paternal lymphocytes	Malinowski A. Szpakowski M. Wilczynski J. Zeman K. Tchorzewski H. Puchala B.	1996
18	Fertility among women with recurrent spontaneous abortions--the effect of paternal cell immunization treatment.	Cowchock FS. Smith JB	1995
19	Immunotherapy and recurrent abortion: a randomized clinical trial	Illeni MT. Marelli G. Parazzini F	1994
20	Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage	Christansen O.B. Mathiesen O. Husth M. Lauritsen J.G. Grunnet N.	1994
21	The effectiveness of allogeneic leukocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion	Daya S. Gunby J. Aoki K. Carp H.J.A. Cauchi M.N. Lim D. Christiansen O.B.	1994
22	Worldwide Collaborative Observational Study and meta-analysis on allogenic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion	Aoki K. Carp H.J.A. Cauchi M.N. Lim D. Christiansen O.B. Grunnet N. Cowchock S.	1994
23	Immunological treatment of spontaneous repeated abortions. The value of transfusing the partner's leukocytes in the third week of gestation	Sagot P. Bignon JD. Cesbron A. Laurent FX	1993
24	Treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal lymphocytes: results of a controlled trial.	Gatenby PA(1), Cameron K, Simes RJ, Adelstein S, Bennett MJ, Jansen RP, Shearman	1993
25	Soluble interleukin-2 receptors in recurrent miscarriage and the effect of leukocyte immunotherapy	Kilpatrick DC	1992

26	Update on immunotherapy for recurrent pregnancy loss.	Coulam CB. Coulam CH	1992
27	Treatment of recurrent aborters by immunization with paternal cells--controlled trial.	Cauchi MN; Lim D; Young DE; Kloss M; Pepperell RJ.	1991

ANEXO II. Clasificación del nivel de evidencia del Center of Evidence Based Medicine.

Tipo de estudio	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de ensayos clínicos	1 ^a
Ensayos clínicos con intervalo de confianza cerrado	1b
Estudio Todo o nada	1c
Revisión sistemática de estudios de cohortes	2 ^a
Estudios de cohorte de alta calidad	2b
Estudios ecológicos	2c
Revisión sistemática de estudios de casos y controles	3 ^a
Estudio de casos y controles	3b
Serie de casos y estudios de cohortes de mala calidad	4
Opinión de expertos	5

Anexo III. Estudios excluidos

Id	Título	Autores	Año	Motivo exclusión
1	Evidence-based management of recurrent miscarriages	Jeve Y.B. Davies W.	2014	Revisión temática
3	Study on positive rate of blocking antibody in women with recurrent spontaneous abortion administered by route and frequency of paternal lymphocyte immunotherapy	Yu H.L. Deng X.H. Chao L. Chen C. Han Y.L.	2013	Artículo en chino
7	Immunotherapy for recurrent miscarriage	Porter T.F. LaCoursiere Y. Scott J.R.	2006	El estudio 3 es una actualización de esta revisión sistemática
8	What treatments prevent miscarriage after recurrent pregnancy loss?	Price M Kelsberg G.Safranek S	2005	Revisión temática
10	Immunotherapy for recurrent miscarriage.	Scott J.R.	2003	El estudio 3 es una actualización de esta revisión sistemática
11	Adverse influence of numbers of previous miscarriages on results of paternal lymphocyte immunization in patients with recurrent spontaneous abortions	Katano K. Aoki K. Ogasawara M.S. Suzumori K.	2000	Estudio de casos y controles
12	Is the paternal mononuclear cells' immunization a successful treatment for recurrent spontaneous abortion?	Ramhorst R(1), Agriello E, Zittermann S, Pando M, Larriba J, Irigoyen M,	2000	Definición de aborto involuntario recurrente es de 2 o más episodios
13	Comparative study of the third party and paternal leukocyte immunization in recurrent spontaneous abortion of lowered maternal-fetal immunorecognition	Li D. Li C. Zhu Y.	1998	Artículo en chino
14	Recurrent miscarriage (REMIS) study: how should data from women who do not become pregnant be handled?	Karrison TG. Ober C	1998	Es un estudio de simulación
15	Clinical and immunological condition of newborns of mothers treated for recurrent spontaneous abortions with paternal lymphocytes immunization.	Malinowski A(1), Prochowska A, Banasik M, Wilczyński J, Szpakowski M, Zeman K, Oszukowski	1997	Estudio de casos y controles

		P, Lerch E.		
17	Immunotherapy of recurrent spontaneous abortion by vaccination with paternal lymphocytes	Malinowski A. Szpakowski M. Wilczynski J. Zeman K. Tchorzewski H. Puchala B.	1996	Estudio en polaco
18	Fertility among women with recurrent spontaneous abortions--the effect of paternal cell immunization treatment.	Cowchock FS. Smith JB	1995	No encontrado
21	The effectiveness of allogeneic leukocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion	Daya S. Gunby J. Aoki K. Carp H.J.A. Cauchi M.N. Lim D. Christiansen O.B.	1994	Revisión sistemático definen los casos adecuadamente
22	Worldwide Collaborative Observational Study and meta-analysis on allogenic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion	Aoki K. Carp H.J.A. Cauchi M.N. Lim D. Christiansen O.B. Grunnet N. Cowchock S.	1994	Revisión sistemático definen los casos adecuadamente
23	Immunological treatment of spontaneous repeated abortions. The value of transfusing the partner's leukocytes in the third week of gestation	Sagot P. Bignon JD. Cesbron A. Laurent FX	1993	Artículo en francés
26	Update on immunotherapy for recurrent pregnancy loss.	Coulam CB. Coulam CH	1992	No encontrado
27	Treatment of recurrent aborters by immunization with paternal cells--controlled trial.	Cauchi MN; Lim D; Young DE; Kloss M; Pepperell RJ.	1991	No encontrado

Anexo IV. Características de estudios incluidos

Título, Autor, País, Año	Immunotherapy for recurrent miscarriage. Wong LF, Luchin F. Porter, Flint T. Scott, James R. Estados Unidos. 2014
Estudio 2	
Metodología	Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis
Participantes	Mujeres con diagnóstico de abortos recurrente con las siguientes características: Tres o más pérdidas. No mas de un recién nacido vivo previo. Evaluación negativa para causas no inmunológicas de aborto recurrente que incluyan: cariotipo paterno normal, anticuerpos antifosfolípidos, anatomía uterina anormal, defectos de la fase lútea. No intervenciones simultáneas o cointervenciones.
Intervenciones	Inmunización con leucocitos (parentales o de tercera persona) o membrana de trofoblasto o Inmunoglobulina intravenosa vs placebo o no tratamiento
Medidas de resultados	Recién Nacido vivo con más de 28 semanas de gestación
Notas	Durante la búsqueda de la literatura, se decidió disminuir a recién nacido mayor de 20 semanas para incluir un mayor número de estudios. Solamente se revisó el apartado de intervención con inmunización con leucocitos
Resultados	Inmunización con leucocitos (parentales o de tercera persona) o membrana de trofoblasto o Inmunoglobulina intravenosa vs placebo o no tratamiento Las mujeres tratadas con inmunización con leucocitos paternos no presentaron mayor odds de recién nacido vivo comparado con placebo OR 1,2 IC95% 0,89-1,70. La inmunización con leucocitos paternos o de terceros no proveen un beneficio adicional al placebo en cuanto a la tasa de recién nacidos vivos
Conclusiones	La inmunización con leucocitos paternos o de terceros no proveen un beneficio adicional al placebo en cuanto a la tasa de recién nacidos vivos

Título, Autor, País, Año	Effect of leukocyte therapy on tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma production in patients with recurrent spontaneous abortion. Gharesi-Fard B(1), Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E. Gharesi-Fard B(1), Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E. India. 2008
Estudio 4	
Metodología	Estudio de cohorte
Participantes	25 mujeres no gestante con tres abortos consecutivos de la misma pareja y 16 no gestantes con al menos dos gestaciones exitosas fueron incluidas. Diagnóstico realizado por ginecólogo con evaluación negativa para causas no inmunológicas de aborto recurrente como cariotipo paterno normal, anticuerpos antifosfolípidos, anatomía uterina anormal, defectos de la fase lútea, con estudio serológico y clínico. Tamizaje para VIH HB y HC negativo
Intervenciones	Inmunización con linfocitos de la pareja, entre 100-200 millones de células se administraron de tres manera: IV, subcutánea e intradérmica en el antebrazo. Se realizó luego de 4 semanas chequeo de inmunización por medio de técnica serológica. Se repitió inmunización a las cinco semanas hasta un máximo de 3

	veces, si se evidenciaba menos de 20% de reactividad de respuesta cruzada de células blancas.
Medidas de resultados	Tasas de embarazo Niveles de citoquina TNF- α y INF- γ
Notas	Estudio bien conducido.
Resultados	La concentración media de TNF- α fue mayor en los pacientes con AIR que en los controles normales (0,001). Después de la inmunoterapia los niveles de TNF- α se redujeron significativamente en aquellos con resultado exitoso de la concepción (0,001). La inmunoterapia también mostró una reducción en los niveles de INF- γ ($p=0,009$)
Conclusiones	Los resultados de esta investigación confirman el papel de la TNF- α y INF- γ en el AIR y proponen evaluación de la producción de TNF- α como parámetro pronóstico valioso para la predicción de aborto luego de la terapia de inmunización con leucocitos

Título, Autor, País, Año	Effectiveness of leukocyte immunotherapy in primary recurrent spontaneous abortion (RSA). Gharesi-Fard B, Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E. India. 2007
Estudio 5	
Metodología	Estudio de cohorte
Participantes	Mujeres con tres o más abortos espontáneos consecutivos con la misma pareja. Diagnóstico realizado por ginecólogo con estudio serológico y clínico negativo causante de AIR. Tamizaje para VIH HB y HC. Grupo tratamiento 60 con AIR primario y 32 con AIR secundario. Grupo control mujeres con tres o más aborto involuntario no gestantes pareadas por edad y etnia, 81 mujeres no embarazadas. 52 abortadora primaria y 29 secundaria.
Intervenciones	Inmunización con células mononucleares de su pareja. Entre 50-100 millones de células se administraron de tres maneras: IV, subcutánea e intradérmica en el antebrazo. Se realizó luego de 4 semanas chequeo de inmunización por medio de técnica serológica. Se repitió inmunización a las cinco semanas hasta un máximo de 3 veces. Al momento de la gestación, en primer trimestre, se evaluó nuevamente reactividad inmunológica cruzada de glóbulos blancos y si presentaba menos de 20% de reactividad se aplicaba nuevamente el protocolo de inmunización
Medidas de resultados	Recién nacido vivo
Notas	Estudio bien conducido.
Resultados	Grupo tratamiento (N=92) AIR primario: (N =60) éxito 45 (75%) aborto 15 (25%). AIR secundario: (N 32) éxito 22 (68,8%) aborto 10 (31,2%) Controles (N=81) AIR primario éxito 22 (42,3%), aborto 30 (57,7%). AIR secundario éxito 22 (75,9%) y aborto 7 (24,1%)
Conclusiones	Los resultados de este estudio muestran la efectividad de la inmunización con leucocitos en AIR primario

Título, Autor, País, Año	Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions - Prospective non-randomized cohort study. Nonaka T. Takakuwa K. Ooki I. Akashi M. Yokoo T. Kikuchi A. Tanaka K. Japón. 2007
Estudio 6	
Metodología	Estudio de cohorte

Participantes	Mujeres con AIR primario. Ninguna de las participantes presentó alteración genética. Muleriana. Deficiencia endocrina. Infecciosa. O autoinmune.
Intervenciones	Las participantes se clasificaron en dos grupos de acuerdo a presencia de reacción de anticuerpos bloqueantes de cultivo mixto de linfocitos MLR-Babs. A los positivos no se les daba inmunoterapia y a los negativos se explicaba el tratamiento con inmunización con linfoterapia y eran los pacientes quienes decidían que se les realizará la intervención. Se siguieron 3 grupos 1. MLR-BAbs negativo y administración de inmunoterapia. 2. MLR-BAbs positivo. 3. MLR-BAbs negativo y no deseo de inmunoterapia. A las participantes del grupo 1 se aplicó 1 ml de suspensión de linfocito de la pareja. Luego cuando MLR-Babs aparecía positivo en suero se permitía quedar embarazada. Se realizó hasta tres inmunizaciones de un mes de diferencia cada una. Si no aparecía MLR-Babs entonces se permitía embarazo.
Medidas de resultados	Recién nacido vivo Anticuerpos bloqueantes de linfocitos MLR-Babs
Notas	
Resultados	Embarazo a término Grupo 1. 110 de 165 participantes Grupo 2. 25 de 49 participantes Grupo 3 6 de 14 participantes El resultado de embarazo de acuerdo al número de inmunizaciones necesario para obtener MLR-Babs. Una o dos inmunizaciones 96 125. Tres inmunizaciones 11 de 12
Conclusiones	La inmunoterapia usando linfocitos paternos se considera un método eficaz para AIR primarios negativos para MLR-Babs.

Título, Autor, País, Año	Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: A current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion. Pandey M.K. Agrawal S. India. 2004
Estudio 9	
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego
Participantes	Mujeres con Aborto involuntario recurrente con estudios negativos de Cariotipo, Serología para toxoplasma. Anticuerpos antifosfolípido. Anticuerpos antinucleares. Anticuerpos antitiroideos. Anticuerpos anticelulas endoteliales. Prueba tolerancia ala glucosa. Histerosalpingograma. Prueba de función tiroidea. ecografía pélvica,
Intervenciones	Células mononucleares de pareja. Cuatro dosis de 0.25 ml fue inyectada por vía intradérmica. Intramuscular. Subcutánea e intravenosa en cuatro sitios diferente del antebrazo. El protocolo fue repetido a intervalos de cuatro semanas hasta un total de 6 veces y fue detenido si se obtenían títulos de MLR-Bf ≥ 30 . Cuatro grupos comparadores Células mononucleares de pareja 32 participantes Mujeres con transfusión autóloga, 28 participantes Mujeres con transfusión de un tercer donante, 31 participantes Pacientes con infusión de solución salina, 19 participantes Pacientes sin tratamiento o perdidas 14 participantes
Medidas de resultados	Recién nacido vivo Anticuerpos bloqueante de reacción mixta de linfocitos (MLR-Bf)

Notas	Seguimiento a un año, Bajo riesgo de sesgo
Resultados	<p>Recién nacido vivo</p> <p>Células mononucleares de pareja 21 de 32 participantes Mujeres con transfusión autóloga, 4 de 28 participantes Mujeres con transfusión de un tercer donante, 6 de 31 participantes Pacientes con infusión de solución salina, 2 de 19 participantes Pacientes sin tratamiento o perdidas 4 de 14 participantes</p> <p>Pacientes de grupo control no alcanzaron niveles de MLR-Bf mayor a 30 y tasa de éxito 33%. En mujeres tratamiento 25 de 32 presentaron niveles MLR-Bf ≥ 30 con tasa de éxito de 84%</p>
Conclusiones	Los resultados de esta investigación muestran la importancia de la inmunoterapia con transfusión de linfocitos en conseguir el éxito de la gestación, en mujeres con AIR y también evidencian la importancia de los MLR-Bf como un factor que incide en el éxito de la gestación y el recién nacido.

Título, Autor, País, Año	Immunotherapy and recurrent abortion: a randomized clinical trial. <u>Ilteni MT</u> , <u>Marelli G</u> , <u>Parazzini F</u> , <u>Acaia B</u> , <u>Bocciolone L</u> , <u>Bontempelli M</u> , <u>Faden D</u> , <u>Fedele L</u> , <u>Maffei A</u> , <u>Radici E</u> . Italia. 1994
Estudio 10	
Metodología	Ensayo clínico controlado
Participantes	<p>Mujeres con tres o más abortos espontáneos consecutivos, diagnosticadas como idiopáticas con valores normales de recuento de plaquetas, hormonas tiroideas, TSH, t3 y t4, glucemia, niveles de cardiolipina, normales, anticuerpos antinucleares negativos y anticoagulante lúpico negativo y con cariotipo normal de ella y de esposo.</p> <p>También se realizó screening inmunológico de complemento C3 y C4, inmunoglobulina IgG, IgA e IgM, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anticuerpos antimitocondriales, y pruebas serológicas contra VIH. Hepatitis B y C en el esposo.</p>
Intervenciones	Inmunoterapia con leucocitos alogénicos, administrado en concentraciones de 3 ml de SSN (200X106 células), donde se inyectó 1 ml IV, 1 ml intradérmico, y 1 ml subcutáneo..
Medidas de resultados	<p>Recién nacido vivo</p> <p>Inhibición de reacción linfocítica mixta (RLM) Anticuerpos maternos contra células paternas</p> <p>Anticuerpos anticardiolipinas fueron seguidos cada 6 meses hasta el finalizar el estudio</p>
Notas	Se realizó seguimiento de 24 meses (RIQ 10-39). Como riesgo de sesgo no hubo. No se realizó reporte de pruebas de RLM
Resultados	<p>De las 22 aleatorizadas a inmunoterapia 16 lograron la gestación, con recién nacido vivo en 10 de ellas.</p> <p>De las 22 aleatorizadas a manejo expectante 14 lograron la gestación y 11 lograron recién nacido vivo.</p> <p>No se presentaron anticuerpos autoinmunes, o anticardiolipina en las mujeres tratadas.</p>
Conclusiones	Fue mayor el porcentaje de recién nacidos vivo en el grupo control que intervención, pero este resultado no fue estadísticamente significativo. No se evidenciaron efectos adversos.

Título, Autor, País, Año Estudio 15	Clinical trial of immunostimulation with a biological response modifier in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. Katano K, Ogasawara M, Aoyama T, Ozaki Y, Kajiura S, Aoki K. Japón. 1997
Metodología	Ensayo clínico abierto no aleatorizado
Participantes	Mujeres con tres o más abortos espontáneos consecutivos. Excluyen como causa de aborto patología endocrina, genética, Infecciosa, anatómica. u otra complicación al momento del estudio o antes. Descartan enfermedades autoinmune incluyen solo las pacientes con anticuerpos antifosfolípidos negativos.
Intervenciones	Grupo tratamiento, inmunización con una preparación de estreptococos muertos en 41 mujeres. 0.2 KE/vial inyectado en 20 sitios en la cara lateral del hombro a las 4 y 5 semanas de gestación. Reinmunización se repitió a las 2 semanas Grupo control, 205 mujeres con 3 o más aborto involuntario en manejo con linfocitos paternos. Con tamizaje negativo para HB. HC. VIH. Y sífilis. Infusión de suspensiones que contengan alrededor de 100 a 200 millones de células mononucleares se inoculaban intradérmico de igual manera que el preparado de estreptococo a las 4 o 5 semanas de gestación y luego 2 semanas
Medidas de resultados	Recién nacido vivo Actividad de Natural Killer (NK)
Notas	Alto riesgo de sesgo, no aleatorización, no cegamiento, pérdidas no son explicadas adecuadamente.
Resultados	Recién nacido vivo Embarazo en el grupo tratamiento 26 de 41. se excluyeron 6 pacientes por factores de riesgo de pobre desenlace. Para un total de 23 casos de embarazo. Los fetos viables se presentaron en 17 Embarazo en el grupo de transfusión de linfocitos 154 de 205 Desenlace actividad NK. 5 casos con valores elevados previo al embarazo 1 permaneció elevado luego de la inmunización todos con éxito. 4 casos iniciaron con niveles bajo y permanecieron con niveles bajo con desenlace 3 éxito y 1 falla
Conclusiones	Los investigadores concluyen que la supresión de células natural killere tienen un efecto favorable en la consecución de la gestación y el recién nacido vivo en mujeres con AIR

Título, Autor, País, Año Estudio 20	Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage. Christansen O.B. Mathiesen O. Husth M. Lauritsen J.G. Grunnet N. Dinamarca. 1994
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego
Participantes	Al menos tres pérdidas consecutivas . Con definición de aborto involuntario recurrente por medio de examen de histología. Ecografía o prueba de embarazo. Anormalidades uterina por histerosalpingografía o histeroscopia. Exámenes tiroideos. Estudio de cariotipo en ambas parejas. estudios inmunológicos negativos

Intervenciones	<p>Infusión con linfocitos de tercer donante en 43 participantes. Dos veces antes de iniciar la concepción. En un intervalo de un mes. Con 150 ml IV. Que contenía 1.5 a 4.6 x 10⁹ células blancas. Luego cada quinto mes hasta la concepción</p> <p>Autoinmunización. Cada quinto mes hasta la concepción</p>
Medidas de resultados	Recién nacido vivo
Notas	Bajo riesgo de sesgo, adecuadamente controlado y conducido.
Resultados	<p>Total participantes Recién nacido vivo Grupo tratamiento= recién nacidos vivos 29 En el grupo placebo= recién nacidos vivos 10 Perdidas Grupo tratamiento 12 Grupo placebo 11</p> <p>AIR primario Recién nacido vivo Tratamiento= 22 Placebo 5. Pérdidas Grupo tratamiento 7, Placebo 8</p> <p>AIR secundario Recién nacido vivo Tratamiento= 7, Placebo 5. Pérdidas Grupo tratamiento 5 Placebo 3</p>
Conclusiones	La inmunización activa no proporcionó ningún beneficio en el grupo total de mujeres con abortos involuntarios recurrentes. Sin embargo, entre las mujeres con abortos involuntarios recurrentes primarios se observó una mejoría en el resultado con respecto al número de nacidos vivos y peso al nacer

Título, Autor, País, Año	Treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal lymphocytes: results of a controlled trial. Gatenby PA, Cameron K, Simes RJ, Adelstein S, Bennett MJ, Jansen RP, Shearman. Australia. 1993
Estudio 24	
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego
Participantes	Mujeres con tres o más abortos espontáneos consecutivos. En quienes se realizó infusión con linfocitos de compañero. Con resultados normales de estudio ginecológico completo, histerograma, estudio cromosómico, funciones tiroideas, glucemia, biopsias endometrial, cobre sérico, STORCH, creatinina, anticuerpos anticardiolipina, ANA; anticoagulante lúpico. Anticuerpos anticitotóxicos positivos llevaron a exclusión del estudio
Intervenciones	<p>Inmunización con leucocitos Mononucleares en 19 mujeres, con infusión de 400x10⁶ leucocitos mononucleares suspendidos en un medio en 5 ml. 3 ml se administró de manera IV, dos dosis de 0.5 ml intradérmicas y dos de 0.5 ml Subcutáneas.</p> <p>Grupo control se realizó infusión de linfocitos maternos. Igual manera que en el grupo tratamiento.</p>

Medidas de resultados	Recién nacido vivo
Notas	Bajo riesgo de sesgo, adecuadamente controlado y conducido.
Resultados	Tiempo promedio desde inmunización hasta concepción fue de 12 semanas. Grupo tratamiento 11.8 (17.8) grupo control 12.2 (12.5) semanas Éxitorecien nacido Grupo tratamiento 13 de 19 Grupo control 9 de 19
Conclusiones	El estudio es consistente con una tendencia general que favorece la inmunización con linfocitos paternos, y refuerza la necesidad de ensayos más amplios multicéntricos controlados, así como estudio biológico más detallada en los seres humanos

Título, Autor, País, Año	Soluble interleukin-2 receptors in recurrent miscarriage and the effect of leukocyte immunotherapy. Kilpatrick DC. Escocia. 1992
Estudio 25	
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego
Participantes	Mujeres con tres o más abortos espontáneos consecutivos. Clasificadas como idiopáticas si presentaron recuento de plaquetas, hormonas tiroideas, glucemia, niveles de cardioplipina, normales, anticuerpos antinucleares negativos y anticoagulante lúpico negativo y con cariotipo normal de ella y de esposo.
Intervenciones	72 Pacientes con AIR idiopático. Dos grupos A. Células mononucleares del esposo y B. Células propias A. Inyecciones de 10 a la 8 de células mononucleares del esposo antes de intentar quedar embarazada y en aquellos que lograron el embarazo una segunda dosis durante los primeros seis semanas de gestación. B. Un grupo de pacientes recibieron sus propias células Mujeres que presentaron al menos un aborto, En promedio 2.6. con resultado positivo para anticuerpo IgG anticardioplipina
Medidas de resultados	receptores para Interleukina-2
Notas	Alto riesgo de resultados incompletos, no explican pacientes perdidos y datos faltantes.
Resultados	Análisis 1. Resultados de IL-2 positivo. Controles no embarazado 8%, Pacientes con AIR 11%. Mujeres con anticuerpos antiocardioplipina positivos 57%, Controles gestanes primer trimestre 0% Análisis 2. De acuerdo al número de abortos previos. 35 pacientes con 3 abortos previos 2,9% positividad. 14 pacientes con 4 abortos previos 7,1% positividad. 9 pacientes con 5 abortos previos 11,1 % de positividad. 8 pacientes con 6 abortos previos 12,5 % positividad. 6 pacientes con 7 o más abortos previos 66,7% positividad Resultados de gestación. Grupo tratamiento se encontró gestación exitosa 24. No exitosa 9. Grupo placebo con gestación Exitosa 4 y no exitosa 3 Variación de niveles de IL-2 entre 1 y 2 muestra. Mujeres con transfusión de célulaspropias N=16. Novariación de niveles. De las pacientes con 35 transfusión de pareja 8 presentaron una disminución de 25% o más de sus niveles de IL2. 6 de

	estos pacientes presentaron recién nacidos vivos.
Conclusiones	El estudio es consistente con una tendencia general que favorece la inmunización con linfocitos paternos, y refuerza la necesidad de ensayos más amplios metacéntricos controlados, así como estudio biológico más detallada en los seres humanos