

## Aborto recurrente de etiología aloimmune

Adrián Bolívar-Mejía,<sup>1\*</sup> Lauren S. Calvo-Betancourt,<sup>1</sup> Sandra Roberto-Avilán,<sup>1</sup> Gustavo Adolfo Contreras-García.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia.

<sup>2</sup> Docente, Grupo de Genética Humana, Universidad Industrial de Santander, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia.

\* Correo electrónico: adrianbolivarmd@gmail.com

Fecha de Recepción: 17-11-2012.

Fecha de Aceptación: 21-01-2013.

### Resumen

Los mecanismos que subyacen la reproducción humana son muy complejos, por lo que cualquier pérdida gestacional implica el tener que considerar diversas etiologías, más aun si se trata de pérdidas gestacionales recurrentes dentro de las que la inmunidad juega un papel especialmente importante. Desde hace varias décadas, el factor aloimmune ha sido reconocido como un desencadenante frecuente de la interrupción del embarazo, haciéndose de esta forma relevante su estudio en mujeres con aborto recurrente. En el presente artículo, a partir de una búsqueda sistemática de información, se revisan con detalle los aspectos relacionados con la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento del aborto recurrente de etiología aloimmune, buscando con esto sensibilizar al profesional de la salud sobre su consideración ante una mujer con pérdida recurrente de la gestación.

**Palabras clave:** aborto habitual; aborto recurrente; antígenos HLA; transfusión de linfocitos.

### Alloimmune recurrent spontaneous abortion

#### Abstract

The mechanisms underlying the human reproduction are very complex, so any pregnancy loss implies the need of considering various etiologies, even more if those pregnancy losses are recurrent within which the immunity plays an important role. Since decades, the alloimmune factor has been recognized as a frequent trigger of the pregnancy interruption, thus becoming relevant its study in women with recurrent miscarriage. In the present article, through a systematic search of information, details concerning to the physiopathology, diagnosis and treatment of the recurrent miscarriage of alloimmune etiology are reviewed, looking to sensitize the health professional about its consideration when evaluating a woman with recurrent pregnancy loss.

**Key words:** habitual abortion; HLA antigens; lymphocyte transfusion, recurrent miscarriage.

### Introducción

Los mecanismos relacionados con la reproducción humana, además de diversos son muy complejos, por lo que el estudio de cualquier pérdida fetal implica el tener que considerar diversas etiologías. Se calcula que del 10 al 15 % de los embarazos clínicamente diagnosticados terminaran en aborto involuntario, definiéndose este último como la pérdida espontánea del embrión antes de la semana 20 de gestación (1-4). Ahora bien, el presentar tres o más abortos involuntarios consecutivos con o sin antecedente de un embarazo vivo a término se define como aborto recurrente (AR) (5), no obstante, algunos expertos consideran que en pacientes con dos pérdidas consecutivas podría llegar a establecerse dicho diagnóstico debido a que la tasa de recurrencia en este grupo es similar a la que se ha observado en parejas con antecedente de tres abortos (6-8).

Aunque el aborto recurrente se presenta aproximadamente entre el 1-3% de las mujeres sexualmente activas que buscan tener un hijo, se estima que hasta el 5% de las parejas llega a tener dos abortos involuntarios consecutivos, reconociéndose un marcado aumento de estas cifras cuando la edad de la madre supera los 35 años, debido a que a partir de esta edad aumenta de manera significativa la incidencia de cromosomopatías (5,6,9-10). Sin embargo, no solo la edad materna ha demostrado ser un factor de riesgo importante, también se han evidenciado otras causas dentro de los que se incluyen otros trastornos genéticos diferentes a cromosomopatías, la edad paterna, trastornos endocrinos, patologías uterinas, trastornos inmunológicos, trombofilia adquirida y hereditaria así como diversos factores ambientales (3,5,10,11). Aun así, para muchas parejas, una evaluación detallada no revela siempre una causa precisa, estimándose que casi en el 50% de las pacientes con AR no se logra establecer una etiología, lo cual ha llegado a generar un gran problema al querer llevar a cabo una intervención terapéutica (1,5,6,12). Diversos autores han propuesto que este subgrupo de pacientes con pérdida idiopática recurrente de la gestación podría cursar con una alteración inmunológica. De esta forma, dichas alteraciones se han propuesto como responsables de más del 80% de los casos de AR de etiología desconocida estimándose que del 40 al 93,9% de estos casos tiene de base el factor aloimmune (2,13,14).

Se hace evidente entonces la necesidad de contar con literatura disponible sobre las implicaciones de la aloinmunidad como factor etiológico del aborto recurrente de etiología desconocida, más aun, teniendo en cuenta la escasez de revisiones sobre el tema dentro de la literatura mundial en castellano. Por tal motivo, en el presente documento se realiza una profunda revisión sobre el aborto recurrente de etiología aloimmune, haciéndose especial énfasis en los aspectos fisiopatológicos, el diagnóstico y las estrategias terapéuticas que han sido empleadas a la actualidad.

Se realizó una búsqueda sistemática de información en las bases de datos Index Medicus/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)), SciELO ([www.scielo.org](http://www.scielo.org)), IMBIOMED ([www.imbiomed.com](http://www.imbiomed.com)) y LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org>), al igual que una búsqueda final empleando el buscador Google Scholar haciendo uso de los términos: "Recurrent Miscarriage", "Recurrent Abortion", "Aborto Recurrente", "alloimmune", "pregnancy loss", "aloimmune". Fueron considerados artículos en español, inglés, portugués, italiano y francés, exceptuando un manuscrito en serbia que por su relevancia también fue incluido. Finalmente, fueron seleccionados 56 artículos para ser incluidos en la presente revisión, los cuales abordan en conjunto los aspectos fisiopatológicos, clínicos así como los avances en el diagnóstico y tratamiento del aborto recurrente aloimmune, procurando siempre la selección productos derivados de ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas o metanálisis dado el impacto que sus resultados tienen en cuanto a las decisiones que se toman en la práctica clínica.

## Fisiopatología

Como ya fue mencionado anteriormente, la etiología del AR es diversa y describir detalladamente el origen de cada uno de los factores implicados en estos procesos se sale de los objetivos de la presente revisión, por lo cual, solo se hará alusión a los mecanismos implicados en la génesis del aborto recurrente de etiología aloinmune (ARA).

Vale precisar de manera preliminar, que en la actualidad no existe claridad acerca de los procesos fisiopatológicos que explican el ARA, 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 (Tc); Incremento de la histocompatibilidad; Ausencia de anticuerpos bloqueantes/citotóxicos maternos; Alteración en la función de las células Natural killer (NK) y su distribución en el embarazo; Y presencia de isoanticuerpos citotóxicos de origen materno (15,16).

Al comportarse como un trasplante, el feto sigue las leyes de aceptación y/o rechazo por parte del sistema inmune, quien en el embarazo funciona como una barrera representada por la placenta, siendo esta la encargada de permitir que los dos organismos antígenicamente diferentes interactúen de manera armoniosa y se toleren mutuamente (3,17,18). Se ha propuesto que este reconocimiento alogénico del producto de la gestación por parte del sistema inmune materno es esencial para el éxito del embarazo, debido entre otras cosas, a que estimula la secreción de diferentes citoquinas dentro de las que se incluyen factores estimulantes de colonias de granulocitos y monocitos que ayudan a promover el crecimiento y la diferenciación del trofoblasto (19-21). Con base en esto, se ha postulado que en pacientes con AR no explicado se genera una reacción de rechazo al injerto de tipo aloinmune mediada por linfocitos Tc maternos, la cual tiene el potencial de producir el aborto del producto en gestación, sin embargo, se conoce que los antígenos HLA responsables de las fuertes reacciones de rechazo contra injerto no son expresados por las células trofoblásticas, ya que estas solo expresan HLA-G, -E, y -C, los cuales, según los conocimientos disponibles sobre la inmunología de trasplantes, no son capaces de desencadenar una reacción de rechazo contra injerto o lo hacen débilmente (22).

Si bien el mecanismo fisiopatológico es opuesto al que ocurre en el rechazo a injertos, diversos estudios han sugerido como causa de AR un incremento de la histocompatibilidad en las parejas que comparten numerosos HLA, las cuales generarían un feto cuyo HLA es compatible con el de la madre y por ende, incapaz de generar la formación de anticuerpos bloqueantes maternos, siendo como consecuencia abortado (23,24). No obstante, la mayoría de los estudios realizados recientemente no apoyan dicha teoría (25,26).

Por otro lado, se ha descrito que la presencia de anticuerpos citotóxicos dirigidos contra el HLA paterno son necesarios para el adecuado término de una gestación, ya que estos se encuentran de manera frecuente en la sangre de mujeres multiparas, siendo escasos en mujeres con AR, generándose de esta forma la hipótesis de que su ausencia podría ser un marcador de reconocimiento materno inapropiado (23), sin embargo estudios realizados hace más de dos décadas evidenciaron que en mujeres normales y aquellas con AR no existe relación entre la presencia de dichos anticuerpos y el resultado de futuros embarazos (27). De tal manera, en la actualidad se considera que la presencia de anticuerpos citotóxicos/bloqueantes en pacientes multiparas es una consecuencia de embarazos exitosos previos y que su ausencia en pacientes con AR es secundaria a la imposibilidad que estas presentan para mantener una gestación el tiempo necesario para

producirlos, por lo que su ausencia no podría considerarse como el factor causal de la interrupción del embarazo (22,27).

El interés en la actividad y distribución de las células NK ha promovido el estudio de la interfase materno-fetal, encontrándose que las células inmunes que la integran son únicas en su composición y difieren marcadamente de sus análogas en sangre periférica, no solo en número sino en su estructura (28). Los hallazgos indican que en la decidua humana hay escasa cantidad de linfocitos B y T encontrándose compuesta principalmente por células NK positivas para CD56, las cuales corresponden a más del 70% de los leucocitos deciduales comparados con solo 1-2% de los linfocitos en sangre periférica. La función de estas células durante el embarazo parece estar sesgada hacia la modulación inmune mediada por citoquinas; en presencia de IL-2 se convierten en las únicas células capaces de destruir células trofoblásticas, por lo cual, juegan un papel especialmente importante en la interacción madre-feto en donde algunos autores han propuesto que el aumento de la actividad de las células NK incrementa el riesgo de padecer un aborto temprano mientras que otros aseguran que en pacientes con aborto recurrente de etiología desconocida se ha encontrado una marcada disminución en el número de dichas células, postulando con esto que el aumento de las mismas en el estroma uterino puede disminuir el riesgo de pérdida espontánea de la gestación (1,2,22,28-32).

Si bien la cantidad de linfocitos B y T en la decidua materna es relativamente baja comparada con el número de células NK, los estudios han evidenciado que estos son activos y producen citoquinas dentro de las que se encuentran la IL-4 e IL-10 (producidas por las células Th2), las cuales según se ha visto, ayudan a mantener el embarazo, mientras que aquellas provenientes de la respuesta Th1 como el TNF- $\alpha$ , el INF- $\gamma$  y la IL-2 han mostrado ser perjudiciales para el desarrollo fetal (19,33,34). Afortunadamente la unión feto-placenta favorece el fortalecimiento del sistema inmune materno durante el embarazo dirigiéndolo hacia una respuesta tipo Th2, ya que se ha evidenciado que las células T CD56+ CD3+ secretan IL-4, condición que determina el predominio de células Th2 favoreciendo de esta forma el sostén de la gestación (19). Esta desviación hacia la respuesta Th2 puede promover la síntesis de anticuerpos dirigidos contra antígenos fetales heredados del padre, lo cual en algunos casos puede generar un efecto protector durante la gestación (Anticuerpos anti HLA) mientras que en otros puede causar citopenias fetales y/o neonatales que de llegar a ser severas pueden originar la pérdida del producto (isoanticuerpos específicos contra células sanguíneas y anticuerpos antifosfolípidos) (35,36).

Tal parece, el evento clave desencadenante de la producción de anticuerpos es la hemorragia feto-materna, definida como el paso de células fetales a la circulación de la madre y que se estima, puede llegar a estar presente en el 75% de los embarazos, aumentando de manera directamente proporcional a la edad gestacional, según indican los resultados de un estudio en donde mediante el uso del test de Kleihauer, los investigadores encontraron 0,01 ml de células fetales en el 3% de las gestantes para el primer trimestre, 12% en el segundo y 46% en el tercero (37,38). De esta forma una vez la madre fenotípicamente negativa se expone a aloantígenos leucocitarios y plaquetarios presentes en el feto, puede iniciar la producción de aloanticuerpos con las respectivas consecuencias que esto acarrea (39-40).

## Diagnóstico

Si bien el diagnóstico de AR en el sentido estricto contempla el tener un antecedente de tres pérdidas fetales, actualmente hay una

gran discusión, por lo que se considera que debe iniciarse el estudio etiológico en pacientes con dos o más pérdidas, teniendo en cuenta que el pronóstico es similar en ambos grupos (1,5,7,8,41). Jaslow y colaboradores llevaron a cabo un estudio retrospectivo en 1.020 mujeres con antecedentes de dos, tres y cuatro pérdidas fetales en donde buscaban evaluar las causas de las mismas por medio de diferentes pruebas y determinar con esto si era necesario o no esperar a que se completaran tres abortos antes de iniciar el estudio etiológico, sus resultados mostraron que la prevalencia de pacientes con una o más pruebas anormales era similar en los diferentes subgrupos aun cuando se comparaban entre sí aquellas pacientes con y sin antecedente de un embarazo exitoso previo, apoyando con esto el inicio del estudio etiológico en pacientes con AR antes de que se produzca el tercer episodio (41).

Las herramientas diagnósticas a emplear en el inicio del estudio de una paciente que se presenta con diagnóstico de AR abarcan un gran espectro debido básicamente al extenso número de trastornos que potencialmente podrían estar implicados. De esta forma y teniendo en cuenta las principales causas de AR, es frecuente que se acuda a la realización de cariotipo a ambos padres, estudios de imagen del útero, pruebas sanguíneas para determinación de hormona estimulante de tiroides y glucosa en ayunas, entre otras que se encuentran dirigidas específicamente a la búsqueda de patologías de etiología inmune, las cuales se reservan para aquellos pacientes en quienes las demás pruebas resultaron normales (1,42).

Una vez se piensa en el factor aloinmune como posible causa del AR, este es diagnosticado por la presencia de antígenos HLA o genes HLA compartidos entre la pareja o exclusivos del padre, prueba de cultivo mixto de linfocitos, actividad de las células NK, y anticuerpos anti-HLA (43). Un estudio publicado recientemente caracterizó el perfil celular y humoral de las pacientes con AR encontrándose una mayor frecuencia de precursores específicos de linfocitos T citotóxicos para las células de la pareja (CTLpf), una mayor citotoxicidad mediada por linfocitos T contra células paternas y una mayor actividad de las células NK. En relación a las características humorales no se detectaron anticuerpos citotóxicos anti-HLA en el suero de las pacientes incluidas en el estudio pero sí se encontró una falta de anticuerpos bloqueantes (44).

El objetivo de las ayudas diagnósticas es la identificación de aloanticuerpos dirigidos contra células sanguíneas para lo cual se dispone de diferentes técnicas que permiten hacer una adecuada discriminación de los mismos. Entre ellas se encuentran las de salina, polibrene, enzimas y la prueba de antiglobulina indirecta (PAI, mejor conocida en nuestro medio como test de COOMBS indirecto) dirigidas a la detección de isoanticuerpos antieritrocitarios. Los isoanticuerpos dirigidos contra plaquetas y leucocitos se detectan por medio del uso de técnicas de linfocitotoxicidad, las cuales son especialmente importantes para la detección de anticuerpos contra antígenos HLA que como fue descrito anteriormente, son compartidos por estos dos tipos de células (2). Las técnicas empleadas para la detección de isoanticuerpos contra granulocitos comprenden la aglutinación de granulocitos e inmunofluorescencia indirecta. Otras empleadas para la detección de isoanticuerpos antiplaquetarios son la inmunofluorescencia en plaquetas y la técnica de antígenos plaquetarios inmovilizados por anticuerpos monoclonales (MAIPA) cuya utilidad radica en permitir determinar si las inmunoglobulinas detectadas se encuentran dirigidas contra antígenos compartidos tipo HLA o contra otros específicos de plaquetas (18,45).

## Tratamiento

La creación de un tratamiento efectivo dirigido a mejorar el pronóstico de las pacientes con ARA ha sido un verdadero reto lleno de dificultades, de las cuales, probablemente la más grande es el hecho de no conocer con claridad los mecanismos por los cuales se producen dichas pérdidas fetales (3,46).

Dos terapias han sido propuestas como alternativas para el manejo del ARA: la inmunización con linfocitos paternos y la administración intravenosa de inmunoglobulina, de las cuales la primera ha sido la más ampliamente utilizada, sin embargo, su uso y efectividad es aún motivo de controversia (3,46).

Considerándose como un tratamiento prometedor, desde alrededor de la década de los 80s gracias a los estudios de Taylor y Faulk se introdujo la inmunización con linfocitos paternos en el manejo de pacientes con AR, ya que se pensaba que se podía prevenir el aborto al crear anticuerpos citotóxicos o bloqueantes antipaternos (22). La creencia en la utilidad de dicho tratamiento se basó en el conocimiento previo de los beneficios de la transfusión sanguínea pre-trasplante como método para lograr disminuir el rechazo en los aloinjertos de órganos (3). La técnica aparentemente efectiva en ese entonces, llegó a ser cuestionada en la medida en que se empezaron a realizar ensayos clínicos controlados cuyos resultados eran contradictorios, ya que mientras que algunos apoyaban su uso mostrando efectos positivos en las pacientes tratadas con linfocitos paternos, otros evidenciaban un peor comportamiento en ellas (3,47,48).

Diversos estudios se realizaron entorno al tema, pero fue el ensayo clínico multicéntrico de asignación aleatoria conducido por Ober y colaboradores publicado en 1999, el que marcó notoriamente la historia de la inmunoterapia en pacientes con ARA, en donde tras inmunizar 91 mujeres con linfocitos paternos y 92 con solución salina estéril, observaron que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos, hallando inclusive que en las mujeres embarazadas las tasas de éxito llegaron a ser peores en el grupo inmunizado (14).

En cuanto a la inmunoglobulina intravenosa, Mueller-Eckhardt et al. y Christiansen et al. fueron los primeros en reportar su uso para el tratamiento de pacientes con AR, obteniendo tasas de éxito del 82% (22). Siguiendo esta misma línea y gracias a los beneficios reportados en diversos ensayos clínicos controlados realizados posteriormente, dicha terapia llegó a popularizarse como un posible tratamiento para el ARA, sin embargo, los últimos estudios mostraron que no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre la tasa de nacidos vivos (26,49,50).

Los mecanismos de acción que explican el posible efecto benéfico de la inmunoglobulina intravenosa aun no se conocen totalmente, sin embargo los sugeridos hasta el momento incluyen: (a) acciones mediadas por la porción de reconocimiento de antígeno de la IgG; (b) acciones del extremo opuesta de la molécula en receptores Fc; (c) acciones consecuencia de la unión del complemento por el componente Fc de la IgG; (d) sustancias inmunomoduladoras diferentes a los anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina intravenosa (51). Recientemente, la señal de tolerancia CD200 ha sido considerada importante para la supresión de la actividad de las NK por la inmunoglobulina intravenosa, es por esto que deberían evaluarse los efectos de la inmunoglobulina intravenosa dependiente de CD200 en las pacientes incluidas en ensayos controlados aleatorizados con el fin de determinar si el tratamiento está funcionando (52).

Más recientemente, en la revisión de Cochrane elaborada por Porter et al., tras analizar 20 ensayos clínicos controlados aleatorizados los autores concluyen que ni la terapia con inmunoglobulina intravenosa ni la inmunización con leucocitos paternos han demostrado mejorar la tasa de nacidos vivos en mujeres con AR, lo que sumado al elevado costo de las mismas y a los efectos adversos potencialmente graves que pueden producir, los lleva a concluir que dichas opciones ya no deben ser ofrecidas a estas pacientes con el fin de no generar falsas expectativas con tratamientos de por sí ineficaces (46,54-56).

Nuevas posibilidades terapéuticas para las pacientes con AR han sido planteadas por el mundo oriental; los resultados de un artículo publicado recientemente indicaron la efectividad de la terapia herbal Sarei-to para el tratamiento de pacientes con ARA y con AR aloimmune-autoimmune complicado, obteniéndose en este último grupo tasas de prevención de aborto del 65,4% y 82,3% respectivamente (43). No obstante, la investigación entorno a esta nueva propuesta terapéutica debe continuar con el fin de obtener resultados contundentes en cuanto a la efectividad de su aplicación, así como sus indicaciones y posibles complicaciones asociadas.

### Conclusiones

Aunque se reconoce al factor aloimmune como causa del AR, diversos estudios se deben llevar a cabo con el fin de determinar de una forma más clara los procesos fisiopatológicos que subyacen dicho trastorno, en miras de generar métodos diagnósticos más exactos y plantear nuevas posibilidades terapéuticas, buscando así, mejorar el pronóstico de este porcentaje de parejas que a la luz de la evidencia actual, no cuentan con alternativas alentadoras para su problema.

### Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Referencias

- Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009;16:446-50.
- Caetano MR, Couto E, Passini-Junior R, Zaccaria-Simoni R, Barini R. Gestational prognostic factors in women with recurrent spontaneous abortion. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(4):181-5.
- Toshiyuki T. Diagnosis and Treatment of Recurrent Miscarriage Associated with Immunologic Disorders: Is Paternal Lymphocyte Immunization a Relic of the Past?. *J Nippon Med Sch* 2004;71-5.
- Talaviya P, Suvagiya V. A Review on Recurrent miscarriage. *Journal of Pharmacy Research* 2011;4(11):4243-8.
- Bettina T, Udo J, Rogenhoferb N, Scholz C, Würfeld W, Thaler CJ, Et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *Journal of Reproductive Immunology* 2010; 85: 25-32.
- Branch DW, Gibson M, Silver RM. Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med*. 2010 28;363(18):1740-7.
- 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.
- American Society for Reproductive Medicine. Patient's fact sheet: recurrent pregnancy loss. Birmingham: 2008.
- Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol* 2005; 17: 591-597.
- Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368:601-11.
- Meza-Espinoza JP, Anguiano LO, Rivera H. Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66:237-40.
- Kaur A, Kaur A. Recurrent pregnancy loss: TNF-a and IL-10 polymorphisms. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2011;4(2):91-4.
- McIntyre JA, Coulam CB, Faulk WP. Recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 1989;21(3-4):100-4.
- Ober C, Karrison T, Odem RB, Barnes RB, Branch DW, Stephenson. Mononuclear cell immunization in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9176):365-9.
- Porter TF, Scott JR. Alloimmune causes of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2000;18(4):393-400.
- Janosević DR, Lilić V, Basić H, Pavlović AT, Stefanović M, Milosević J. Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(1): 41-45.
- Iglesias M, Guzmán R, Martínez O, Restrepo JF, Iglesias A. Inmunología de la reproducción. *Acta Med Colomb* 2002; 27(3): 170-80
- Alfonso-Valdés ME, Muñiz- Díaz E, Bencomo-Hernández A, López-de Roux MR, Cruz-Tamayo F, Morera-Barrios LM, et al. Aloanticuerpos contra células sanguíneas en embarazadas nulíparas antes y después de abortos provocados. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2008; 24(2).
- Ho HN, Chao KH, Chen H, Chen S, Wu M., Yang Y. Distribution of Th1 and Th2 cell populations in human peripheral and decidual T cells from normal and anembryonic pregnancies. *Fertility and Sterility* 2001;76 (4): 797-803.
- Castañeda-Ospina SA, Cardona-Maya WD, Bueno-Sánchez JC, Cadavid-Jaramillo AP. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome and alloimmunity: a case report. *Sao Paulo Med J* 2003; 121(6):248-50.
- Beer AE. Immunologic aspects of normal pregnancy and recurrent spontaneous abortion. *Semin Reprod Endocrinol* 1988;6(2):163-78.
- Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Human Reproduction Update* 1996;2(4): 271-93.
- Taylor CG, Faulk WP. Prevention of recurrent abortion by leucocyte transfusions. *Lancet*. 1981;2(8237):68-70.
- Lim KJH, Odukoya OA, Li TC, Cooke ID. Cytokines and immuno-endocrine factors in recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 1996;2(6):469-81.
- Smith JB, Cowchock, FS. Immunological studies in recurrent spontaneous abortion: effects of immunization of women with paternal mononuclear cells on lymphocytotoxic and mixed lymphocyte reaction blocking antibodies and correlation with sharing of HLA antigens and pregnancy outcome. *J. Reprod. Immunol* 1988;14: 99-113.

26. Christiansen OB, Mathiesen O, Husth M, Lauritsen JG, Grunnet N. Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriages. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 1994; 73: 261–2
27. Sargent IL, Wilkins T, Redman CWG. Maternal immune responses to the foetus in early pregnancy and recurrent miscarriage. *Lancet* 1988;2: 1099–1104.
28. Kwak JY, Gilman-Sachs A, Moretti M, Beaman KD, Beer AE. Natural killer cell cytotoxicity and paternal lymphocyte immunization in women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 1998;40(5):352–8.
29. Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2008; 23(4):972–976.
30. Qu X, Yang M, Zhang W, Liang L, Yang Y, Zhang Y et al. Osteopontin expression in human decidua is associated with decidual natural killer cells recruitment and regulated by progesterone. *In Vivo* 2008; 22(1):55–61.
31. Faridi RM, Das V, Tripathi G, Talwar S, Parveen F, Agrawal S. Influence of activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors on predisposition to recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2009; 24(7):1758–1764.
32. Vargas RG, Bompeixe EP, França PP, Marques de Moraes M, da Graça Bicalho M.. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor genes' association with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2009;62(1):34–43.
33. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bi-directional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14(7): 353-6
34. Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, Itoh T, Ishii M, Kanaeda T, Nagai N, et al. Effects of paternal lymphocyte immunization on peripheral Th1/Th2 balance and TCR V beta and V gamma repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43(2):107-115.
35. Alfonso ME. Citopenias secundarias a aloinmunización materna. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2006; 22(3).
36. Husebekk A, Skogen B. Significance of maternal alloantibodies for neonatal thrombocytopenia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121: 3160-2.
37. Saulo Molina-Giraldo, Kenneth J. Moise Jr. Aloinmunización RH: manejo anteparto. Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2009;60(3):262-273.
38. Alfonso-Valdés ME, Muñoz E, Bencomo-Hernández A, López de Roux MR, Cruz F, Lam RM, et al. Aloinmunización contra células sanguíneas en el primer trimestre del embarazo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2006;22(2).
39. López MR, Cortina L, Muñoz E, Bencomo A. Aloantígenos de granulocitos. Importancia clínica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2003;19(2-3):1-8.
40. Kroll H, Kiefel V, Santoso S. Clinical aspects and typing of platelet alloantigens. *Vox Sang* 1998;74(2):345-54.
41. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010;93(4):1234-43.
42. Tulppala M, Ylikorkala O. Current concepts in the pathogenesis of recurrent miscarriage. *Current Obstetrics & Gynecology* 1999;9(1):2-6.
43. Kano T, Shimizu M, Kanda T, Hijikata Y. Sairei-to Therapy on Alloimmune Recurrent Spontaneous Abortions and Alloimmune-,Autoimmune Complicated Recurrent Spontaneous Abortions. *Am J Chin Med.* 2010;38(4):705-12.
44. Kotlan B, Padanyi A, Batorfi J, Fulop V, Szigetvari I, Rajczy K, et al. Alloimmune and autoimmune background in recurrent pregnancy loss – successful immunotherapy by intravenous immunoglobulin. *Am J Reprod Immunol* 2006;55(5):331-40.
45. Wautier JL. Revisión sobre técnicas de detección de anticuerpos antiplaquetarios. *Transfus Clin Biol* 2000;7(suppl. 1):69-71.
46. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD000112. DOI: 10.1002/14651858.CD000112.pub2.
47. Mowbray JF, Gibbings C, Liddell H, Reginald PW, Underwood JL, Beard RW. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. *Lancet* 1985;1(8435): 941-3.
48. Cauchi MN, Lim D, Kloss YM, Pepperell RJ. Treatment of recurrent aborters by immunization with paternal cells controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1991; 25(1):16-7.
49. Daya S, Gunby J, Porter F, Scott J, Clark DA. Critical analysis of intravenous immunoglobulin therapy for recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update* 1999;5(5):475–82.
50. Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A, Husth. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Human Reproduction* 2002;17(3):809–16.
51. Sewell WA, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology* 2002;107(4):387-93.
52. Clark D, Coulam CB, Stricker R. Is intravenous immunoglobulins (IVIG) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2006;23(1):1-13.
53. Clark DA, Chaouat G. Loss of surface CD200 on stored allogeneic leukocytes may impair anti-abortion effect in vivo. *Am J Reprod Immunol* 2005;53(1):13-20.
54. Daya S. Evidence-based management of recurrent miscarriage: optimal diagnostic protocol. *International Congress Series 1266 (2004)* 318-27
55. Bansal AS, Bajardeen B, Thum MY. The basis and value of currently used immunomodulatory therapies in recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2012;93(1):41-51.
56. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19(1):85-101.