



Tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas en el fracaso reproductivo de repetición sin causas conocidas de infertilidad

Intravenous immunoglobulins treatment for repeated reproductive failure and unexplained infertility

Señor Director:

En los tres primeros meses de embarazo se producen abortos espontáneos en el 1% de las mujeres, de los cuales un 50% son de causa desconocida. Se define aborto de repetición¹ como la pérdida de tres o más fetos de forma consecutiva. Se cree que la mayoría de ellos son debidos a una respuesta inmune al embarazo, ya que los sistemas endocrino e inmune tienen una estrecha interrelación. Se han realizado estudios en los que se ha visto que los abortos de repetición² sin una causa identificable pueden ser debidos a unos niveles elevados de las células T Natural killer (NK) maternas que actúan contra el trofoblasto o en el embrión temprano. Las células natural killer (NK) juegan un papel en la implantación del embrión y en el éxito del embarazo, relacionándose con la fisiopatología del fallo reproductivo³, con la tolerancia materna, con la vasculogénesis y con el crecimiento del embrión, de hecho estas células constituyen la población de leucocitos predominante en la mucosa uterina.

En una revisión sistemática⁴ publicada sobre la utilización de las inmunoglobulinas para mejorar el éxito de la fecundación in vitro, se asoció la administración intravenosa de inmunoglobulinas inespecíficas (IGs) a un incremento significativo de la tasa de implantación, en comparación con placebo, y también de las tasas de embarazo y nacimientos, siendo la tasa de aborto significativamente inferior en las pacientes tratadas con inmunoglobulinas. Estos autores concluyen que las IGs pueden ser una opción útil para mujeres con múltiples fracasos de fecundación in vitro. La pauta de IGs recomendada⁵ para estos casos es la administración de 400 mg/kg de peso cada 3-4 semanas hasta la semana 13 y, posteriormente, 200 mg/kg cada 3-4 semanas hasta la semana 36.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 39 años de edad, 59 kg y talla 160 cm con antecedentes de cuatro abortos espontáneos de siete a diez semanas con embrión vivo. Los estudios de esterilidad que se le habían realizado estaban dentro de la normalidad, excepto un diagnóstico de Factor V Leiden heterocigótico⁶. Esta alteración da lugar a una variante del factor V de la coagulación humana que con frecuencia causa un trastorno de hipercoagulabilidad hereditario, siendo el más común entre los euroasiáticos. En estos casos la variante del factor V Leiden no puede ser inactivada por la proteína C activada. En gestantes con esta anomalía se recomienda la administración profiláctica de heparina de bajo peso molecular (HPBM) a dosis terapéuticas ajustadas por kg de peso, tan pronto como se diagnostique la gestación y hasta 6-8 semanas postparto. Cabe remarcar que en la última gestación la paciente experimentó un aborto a pesar de estar en tratamiento con HBPM, por lo que se descarta el origen hematológico de estos.

Con los antecedentes obstétricos anteriores (G4P0A4) la paciente inicia una nueva gestación con pauta terapéutica de HBPM enoxaparina 40 mg/ 24 h, desde su conocimiento. A las cinco semanas se practica a la paciente un estudio inmunológico. Los resultados muestran unos valores de células NK por encima de la normalidad, presentando un 18% de células NK periféricas y un 95% de ellas con expresión CD56+CD16 (17% de los linfocitos). Según el algoritmo propuesto por Ramos-Medina³ y cols., para la edad de la paciente, estos valores suponen un riesgo elevado de presentar una alteración inmunológica asociada al fallo reproductivo. En base al estudio realizado concluyen que: un porcentaje de células NK > 18% es la mejor variable para discriminar mujeres con fracaso reproductivo, y para mujeres mayores de 35 años unos valores de células CD56+CD16 por encima de un 13% define un subgrupo especial de pacientes con alto riesgo de pérdida de embarazos (100%).



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:

[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Se solicita el uso "off label" de este fármaco. Tras la autorización por la dirección del centro y la firma de la gestante del consentimiento informado, se comienza la administración de la pauta de IGs recogida en la literatura. Se inicia con IGs 400 mg/kg de peso, cada cuatro semanas, desde el conocimiento de la semana 4 a la semana 13, una vez al mes; posteriormente, 200 mg/kg mensual hasta la semana 36, ya que se ha demostrado que las IGs atraviesan la placenta de manera más intensa después del tercer trimestre. Tras dos dosis de IGs se solicita un nuevo estudio inmunológico en el que se observa una reducción de las células NK a un 8% con un 90% los marcadores CD56+CD16 (7,2% de los linfocitos). Figura 1.

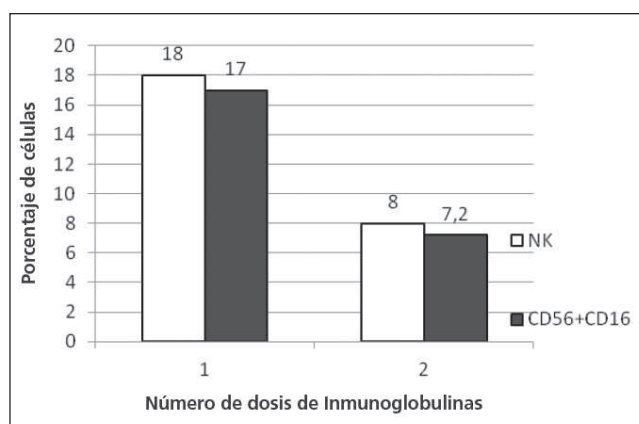


Figura 1.

Reducción del número de células NK tras la administración de dos dosis de IGs (400 mg/kg de peso).

Se administró el tratamiento según programación sin incidencias ni efectos adversos relevantes respecto al régimen de IGs establecido.

En la semana 40+1 la gestante tuvo un nacido vivo, mediante una cesárea electiva. Se pasa a pauta trombo profiláctica de HBPM el día anterior a la intervención y se suspende el mismo día. La dosis terapéutica se reinicia a las 12-24 horas manteniéndose dos meses.

Comentario

Las IGs⁷ humanas contienen los anticuerpos IgG presentes en la población normal. El mecanismo de acción en aquellas indicaciones distintas al tratamiento de reposición no se ha aclarado completamente, pero incluye efectos inmunomoduladores.

En el momento actual se plantea la utilización de IGs en el fallo reproductivo en el contexto de la asunción de

que este es debido a un proceso autoinmune que actúa contra los antígenos fetales, trofoblásticos o placentarios. Las inmunoglobulinas anularían o reducirían los autoanticuerpos que originarían este fracaso. No obstante, el éxito de esta terapia no está claro y lo que parece necesario es una selección de las pacientes candidatas a este tratamiento.

Aunque no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia de la administración de IGs existe experiencia de uso en mujeres con fracaso reproductivo reiterado y expansión de células NK. En nuestro caso, la administración de IGs junto con la objetivación de células NK puede haber contribuido al éxito reproductivo.

Conflicto de interés

El autor de esta carta al director declara no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. Janosević DR, Lilić V, Basić H, Pavlović AT, Stefanović M, Milosević J. Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions. *Vojnosanit* 2011 Jan;68(1):41-45.
2. Bansal AS, Bajardeen B, Thum MY. The basis and value of currently used immunomodulatory therapies in recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2012 Jan;93(1):41-51.
3. Ramos-Medina R, García-Segovia A, León JA, Alonso B, Tejera-Alhambra M, Gil J, et al. New decision-Tree Model for defining the risk of reproductive failure. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Jul;70(1):59-68.
4. Li J, Chen Y, Liu C, Hu Y, Li L. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: a systematic review and a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Dec;70(6):434-447.
5. Moraru M, Carbone J, Alecsandru D, Castillo-Rama M, García-Segovia A, Gil J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Jul;68(1):75-84.
6. De Stefano V, Leone G. Resistance to activated protein C due to mutated factor V as a novel cause of inherited thrombophilia. *Haematologica*. 1995 Jul-Aug;80(4):344-56.
7. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Flebogamma Difá Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf. Accessed January 2016.

Lucía Velasco Rocas

UGC Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lucia.velasco@sespa.es
(Lucía Velasco Rocas).

Recibido el 17 de febrero de 2016; aceptado el 5 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10488