

## ARTÍCULOS ORIGINALES

# Perfil inmunológico y resultado gestacional de pacientes con aborto recurrente de primer trimestre comparado con abortos de diferentes trimestres

*Botero G. Jorge Humberto\**, *Cadavid Ángela P.\*\**, *Peña A. Ruth Beatriz\*\*\**

Recibido: Nov. 23/2000 - Revisado: Febrero 23/2000 - Aceptado: Mayo 23/2001

---

### RESUMEN

El objetivo de este estudio fue comparar si el número de abortos previos y la edad gestacional de estos abortos influía en el diagnóstico inmunológico y en el resultado del tratamiento de las pacientes con aborto recurrente espontáneo. Para esto, se analizaron dos grupos de pacientes atendidas en el Programa de Reproducción de la Universidad de Antioquia, así: a) las que tenían sólo abortos de primer trimestre y b) las que presentaron sus abortos en diferentes trimestres. En estos grupos se comparó la frecuencia de autoanticuerpos (anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico y anticuerpos antinucleares), la frecuencia de aloinmunidad (carencia de factores bloqueadores del cultivo mixto de linfocitos) y el resultado gestacional de la primera gestación después de su ingreso al programa. Además, se analizó el antecedente de tener sólo dos abortos previos ó tener tres o más. El perfil inmunológico y el resultado gestacional fue similar en los diferentes grupos.

**PALABRAS CLAVES:** anticuerpos antifosfolípidos, aloinmunidad, autoinmunidad, inmunoterapia con linfocitos.

### SUMMARY

The objective of this study was compare if the number and gestational age of previous abortions influenced the immunological diagnosis and the treatment of recurrently aborting patients. For this purpose, two groups of patients attending our Reproduction Program at The University of Antioquia were considered a) Those with only first-trimester recurrent spontaneous abortions and b) others with abortion occurring in different trimesters. Autoantibodies (antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant and antinuclear antibodies), alloimmunity (lack of mixed lymphocyte blocking factors) and the gestational outcome of the first pregnancy after joining to the program were compared. The history of two and three or more abortions were also analyzed. The immunological profile and the gestational outcome were similar in all groups.

**KEYWORDS:** Antiphospholipid antibodies, alloimmunity, autoimmunity, lymphocyte immunotherapy.

---

### INTRODUCCIÓN

En un estudio colaborativo internacional que realizó la Sociedad Americana de Inmunología de la reproducción para evaluar la efectividad de la aloinmunoterapia con linfocitos<sup>1-2</sup>, una de las conclu-

siones más interesantes fue que una selección más estricta de las pacientes que se sometían a la terapia, aumentaba el efecto neto de ésta de un 10 a un 16.3%. Además, ha surgido la inquietud en los grupos de discusión de si el número de abortos previos influye en el diagnóstico y en el resultado

---

\* MD, Magíster en Inmunología. Profesor Departamento Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

\*\* MD, Magíster en Inmunología, Doctor en Ciencias Biomédicas. Coordinadora Programa Reproducción, Universidad de Antioquia.

\*\*\* Bióloga. Investigadora Asociada Programa de Reproducción, Universidad de Antioquia

del tratamiento del ARE. Esta polémica se basa particularmente en que la definición convencional de aborto recurrente es la pérdida de tres o más productos de la gestación antes de la semana 20, pero, desde hace aproximadamente quince años, algunos grupos de investigación alrededor del mundo han manejado la definición de aborto recurrente como la pérdida de dos o más abortos y, en consecuencia, inician el estudio de las parejas a partir del segundo embarazo<sup>3-10</sup>. Ésto ha permitido solucionar la situación de muchas mujeres de una manera más pronta y evitar los riesgos y costos de un nuevo aborto. Particularmente, en nuestro Programa de Reproducción el 60% de las parejas atendidas han presentado sólo dos abortos.

Para este informe se seleccionaron aquellas pacientes que tenían sólo abortos de primer trimestre y se confrontaron con el grupo de pacientes cuyas pérdidas se habían presentado en diferentes trimestres. Adicionalmente, los resultados se compararon en el grupo de las que tenían sólo dos abortos y las que tenían tres o más.

## MATERIALES Y MÉTODOS

1. *Selección de las pacientes:* De las 1400 pacientes con dos o más abortos, atendidas en el Programa de Reproducción entre febrero de 1991 y diciembre de 1999, se seleccionaron las abortadoras primarias, es decir, sin hijos con la pareja actual y que no tuvieran los siguientes criterios de exclusión: enfermedad sistémica, ingreso al programa en embarazo, antecedente de muerte fetal sólo de tercer trimestre y que no se les hubiera detectado alguna de las causas conocidas de ARE (defectos müllerianos, incompetencia ístmico cervical, alteraciones cromosómicas, miomas, alteraciones endocrinas).
2. *Diagnóstico de autoinmunidad:* Por el método de ELISA, se determinó la presencia de anticuerpos antifosfolípidos de los isotipos IgG e IgM, en el suero de las pacientes, contra seis fosfolípidos cargados negativamente: cardiolipina, fosfatidilglicerol, fosfatidil-serina, ácido fosfatídico, fosfatidil-inositol y fosfatidiletanolamina<sup>6, 9</sup>. Es un método «casero», cualitativo, en el cuál se cubren los platos con diferentes fosfolípidos, se agregan los sueros de las pacientes y luego un conjugado de anti-IgG ó anti-IgM. Se reportan como positivos o negativos con respecto a los sueros control positivo y negativo.

Adicionalmente, se ordenó la determinación de anticoagulante lúpico y de anticuerpos antinucleares. El anticoagulante lúpico se midió por la determinación del tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa) y se consideraron positivos aquellos con una prolongación de 5 segundos o más con respecto a un plasma control, que no corregía con una dilución 1:1 en plasma normal. Los anticuerpos antinucleares se determinaron por inmunofluorescencia directa con células Hep-2; se consideraron positivas las diluciones mayores de 1:40.

3. *Diagnóstico de aloinmunidad:* Se determinó la presencia o ausencia de factores bloqueadores del cultivo mixto de linfocitos (FBs-CML), en el suero de las pacientes, por la técnica adaptada por nuestro grupo. Valores por debajo de 30% de supresión se consideraron como ausencia de FBs-CML y, consecuentemente, se diagnosticó alteración aloinmune positiva<sup>6-7</sup>.
4. *Inmunizaciones con linfocitos:* A las pacientes en las que estaba indicado, se les administró una suspensión de linfocitos del esposo y/o de un donante con el esquema que se publicó anteriormente<sup>6-7</sup>. Algunas pacientes a las cuales se les recomendó la terapia con linfocitos, no aceptaron recibirla o se embarazaron sin iniciarla; a este grupo se le hizo el seguimiento para analizar los resultados.
5. *Otras terapias:* De acuerdo a la alteración autoinmune asociada las pacientes recibieron aspirina o, en unos pocos casos, la combinación heparina/aspirina. Otros medicamentos como progesterona o prednisona, fueron suministrados a criterio del ginecólogo.
6. *Consideraciones éticas:* Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado autorizando al equipo médico para administrar las inmunizaciones con linfocitos. Las otras terapias eran supervisadas por el ginecólogo tratante.
7. *Análisis de los resultados*  
Para el análisis, se dividieron las pacientes en dos grupos:

- Las que habían presentado sólo abortos de primer trimestre: 607 mujeres

- Las que habían presentado sus pérdidas en los diferentes trimestres: 158 mujeres  
Adicionalmente, se analizaron los datos de acuerdo a sí las pacientes tenían sólo 2 abortos o, sí presentaban tres ó más.

El resultado de la primera gestación después de ingresar al programa se consideró como: hijo vivo (embarazos a término o prematuros vivos) y pérdida (aborto hasta la semana 20). Se excluyeron las pacientes que terminaron la gestación con embarazo ectópico y muertes fetales del tercer trimestre por causas obstétricas identificadas. Se calculó la frecuencia de cada uno de los anticuerpos antifosfolípidos, del anticoagulante lúpico y de la aloinmunidad, en los diferentes grupos y se comparó por la prueba de chi-cuadrado. Además, se analizó el resultado gestacional de acuerdo al diagnóstico de aloinmunidad de la paciente y al evento de recibir o no las inmunizaciones con linfocitos.

**RESULTADOS**

1. *Pacientes:* Las 765 mujeres que cumplieron con los criterios establecidos para este informe, se agruparon en las categorías ilustradas en la tabla 1.
  2. *Frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos:* Se comparó la frecuencia de los isotipos IgG e IgM contra cada uno de antígenos fosfolípidicos en los diferentes grupos: cardioplipina (CL), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilserina (PS), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilinositol (PI), fosfatidiletanolamina (PE).
- Comparación entre las pacientes cuyas pérdidas fueron en el primer trimestre y las que presentaron pérdidas en diferentes trimestres: Para la IgG se observó una frecuencia mayor, no estadísticamente significativa, para todos los fosfolípidos, excepto para PE, en las

pacientes con pérdidas de diferentes trimestres comparadas con el grupo de las que presentaron sólo pérdidas en el primer trimestre (Figura 006i01). Los anticuerpos antifosfolípidos más prevalentes fueron CL, PA y PI. Para la IgM, los resultados fueron más variables y se observó principalmente un aumento, no significativo, para los anticuerpos contra CL y PA en las que tenían sólo pérdidas de primer trimestre (Figura 006i02). Los anticuerpos IgM más frecuentes fueron PI y PE.

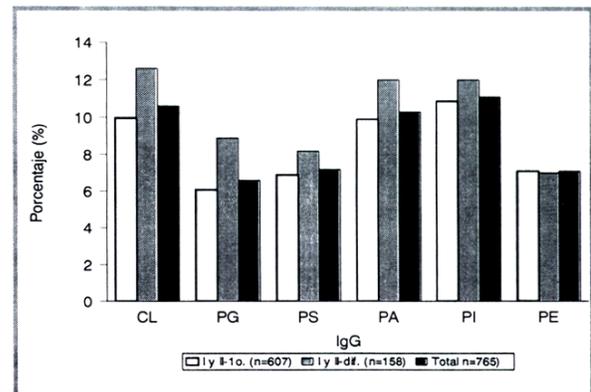


Figura 006i01

Frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos del isotipo IgG en el grupo de pacientes con antecedente de abortos de primer trimestre (I y II-1º) y en el grupo de las que tenían abortos en diferentes trimestres (I y II-dif.).

CL= cardioplipina; PG= fosfatidil-glicerol;  
 PS= fosfatidilserina; PA= ácido fosfatídico;  
 PI= fosfatidilinositol; PE= fosfatidiletanolamina.

**Tabla 1.**

Clasificación de las pacientes de acuerdo al número de abortos previos y a la presentación de los abortos sólo en el primer trimestre o en diferentes trimestres

Grupo	Muestra	Edad	# de abortos previos
3 ó + abortos primer trimestre (I-1º)	183	31 ± 5.7 (17 - 42)	3.46 ± 1.0 (3 - 10)
3 ó + abortos diferentes trimestres (I-dif.)	76	29.7 ± 5.7 (16 _ 42)	3.44 ± 0.7 (3 _ 6)
2 abortos de primer trimestre (II-1º)	424	30.6 ± 5.9 (17 _ 46)	2
2 abortos de diferentes trimestres(II-dif.)	82	29.5 ± 6.0 (17 _ 42)	2

- Comparación entre las pacientes con pérdida de primer trimestre con antecedente de sólo dos abortos y las que presentaban tres ó más: Se observó un aumento, no estadísticamente significativo, en la frecuencia de IgG para los antígenos CL, PG y PS, y una disminución para PA y PI, en las pacientes con tres ó más abortos (Figura 006i03). Para la IgM, se observó una disminución no significativa en la frecuencia de anticuerpos contra PS en el grupo de tres o más abortos; en el resto hubo un incremento no significativo (Figura 006i04).
- 3. *Frecuencia de anticoagulante lúpico:* Como esta prueba se ordenaba a las pacientes para realizarla en otros laboratorios, sólo se lograron recuperar los resultados en 476 parejas. En la Figura 006i05 se compara la frecuencia de positividad en los diferentes grupos. Esta fue mayor, pero no significativa, en el grupo de pacientes con abortos de diferentes trimestres (16.7% vs 11.7%).
- 4. *Frecuencia de anticuerpos antinucleares:* De las 216 pacientes de las cuales se obtuvo el dato, sólo 4 fueron positivas para estos anticuerpos (1.9%). Una de ellas pertenecía al grupo de pérdidas de primer trimestre y las otras tres al de diferentes trimestres.

- 5. *Frecuencia de aloinmunidad:* La aloinmunidad positiva se definió como la carencia de factores bloqueadores del cultivo mixto de linfocitos. Se tiene el resultado de 478 parejas. En la figura

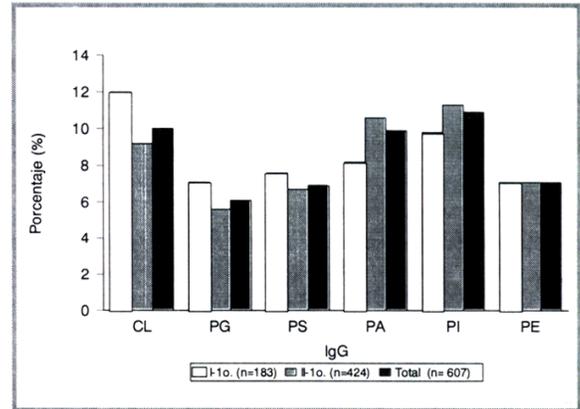


Figura 006i03

Frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos del isotipo IgG en el grupo de pacientes con antecedente de abortos de primer trimestre clasificadas acorde con el número de abortos previos en: tres ó más abortos (I-1º) y dos abortos (II-1º).

CL= cardiolipina; PG= fosfatidil-glicerol;  
 PS= fosfatidilserina; PA= ácido fosfatídico;  
 PI= fosfatidilinositol;  
 PE= fosfatidiletanolamina.

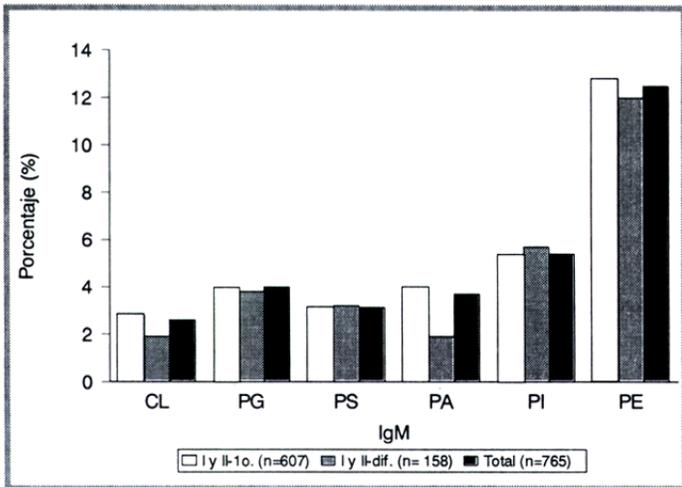


Figura 006i02

Frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos del isotipo IgM en el grupo de pacientes con antecedente de abortos de primer trimestre (I y II-1º) y en el grupo de las que tenían abortos en diferentes trimestres (I y II dif.).

CL= cardiolipina; PG= fosfatidil-glicerol;  
 PS= fosfatidilserina; PA= ácido fosfatídico;  
 PI= fosfatidilinositol; PE= fosfatidiletanolamina.

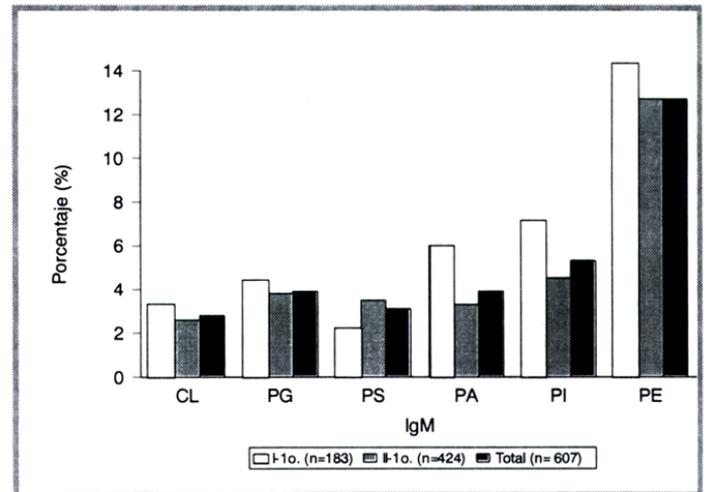


Figura 006i04

Frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos del isotipo IgM en el grupo de pacientes con antecedente de abortos de primer trimestre clasificadas acorde con el número de abortos previos en: tres ó más abortos (I-1º) y dos abortos (II-1º).

CL= cardiolipina; PG= fosfatidil-glicerol;  
 PS= fosfatidilserina; PA= ácido fosfatídico;  
 PI= fosfatidilinositol; PE= fosfatidiletanolamina.

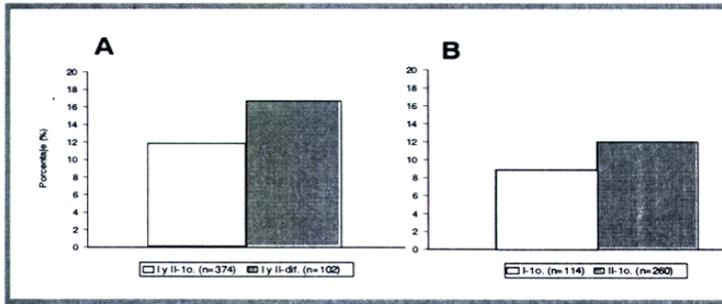


Figura 006i05

Frecuencia de positividad del anticoagulante lúpico. Panel A: Pacientes con aborto de primer trimestre (I y II-1<sup>o</sup>) versus pacientes con abortos de diferentes trimestres (I y II-dif.); Panel B: Pacientes con abortos de primer trimestre clasificadas por el número de abortos previos en tres ó más abortos (I-1<sup>o</sup>) y dos abortos (II-1<sup>o</sup>).

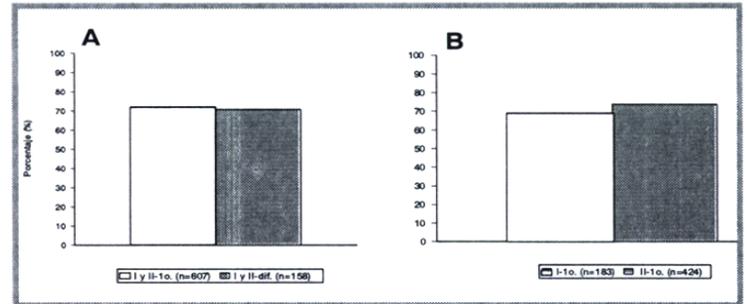


Figura 006i06

Frecuencia de positividad del factor aloinmune. Panel A: Pacientes con aborto de primer trimestre (I y II-1<sup>o</sup>) versus pacientes con abortos de diferentes trimestres (I y II-dif); Panel B: Pacientes con abortos de primer trimestre clasificadas por el número de abortos previos en tres ó más abortos (I-1<sup>o</sup>) y dos abortos (II-1<sup>o</sup>).

006i06 se muestra la frecuencia de positividad para el factor aloinmune en los diferentes grupos que se han analizado; esta frecuencia está alrededor del 70% en todos los grupos.

6. *Análisis del resultado gestacional:* De las parejas con historia de abortos del primer trimestre, 206 habían terminado su gestación con hijo vivo o pérdida. En la tabla 2, se ilustran los resultados de estas gestaciones. Las pacientes que no necesitaban inmunizaciones (FBs-CML positivos) y no las recibieron tuvieron un éxito gestacional de 77.7%, similar al del grupo de pacientes que necesitaban las inmunizaciones y efectivamente las recibieron (FBs-CML negativos) que fue 71.3%. En contraste, en las pacientes que, necesitando las inmunizaciones, no las recibieron se observó un éxito gestacional

de 44.0%. Esta diferencia entre las inmunizadas y no inmunizadas que tenían FBs-CML negativos, fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en el grupo total y en el de 2 abortos, pero no en el de 3 ó más abortos.

El número de gestaciones en el grupo de pacientes con historia de abortos de diferentes trimestres fue sólo de 39, por lo cual es muy difícil hacer un análisis estadístico, pero el comportamiento fue muy similar: 6/7 (85.7%) de las que no necesitaban inmunizaciones y no las recibieron terminaron con hijo vivo; 18/25 (72%) de las que requerían inmunizaciones y las recibieron, también terminaron con hijo vivo y sólo 2/7 (28.6%) de las que no se inmunizaron, aunque se les recomendó, tuvieron éxito gestacional.

Tabla 2.

Resultado gestacional en el grupo de pacientes con historia de abortos del primer trimestre clasificadas por el diagnóstico aloinmune, el número de abortos previos y el recibir o no inmunizaciones con linfocitos.

	FBs-CML positivos			FBs-CML negativos					
	No inmunizadas			Inmunizadas			No Inmunizadas		
	2 abortos	3 ó más	Total	2 abortos	3 ó más	Total	2 abortos	3 ó más	Total
Hijo Vivo	21	14	35	67	25	92	6	5	11
Pérdida	8	2	10	25	12	37	8	6	14
% de éxito	72.4	87.5	77.7	72.8	67.6	71.3	42.8*	45.4	44.0*

\*  $p < 0.05$

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente análisis muestran que no hay diferencia significativa en el perfil inmunológico de autoanticuerpos y de aloinmunidad en el grupo de pacientes con abortos de primer trimestre comparado con las pacientes que presentaron sus abortos en diferentes trimestres. Tampoco se encontró diferencia entre las que tenían historia de dos pérdidas anteriores y las que tenían tres ó más. No se encontró asociación entre el mayor número de pérdidas, con aloinmunidad asociada, y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, como había sido propuesto por otros autores<sup>9</sup>.

En general, se encontró una frecuencia más alta de anticuerpos antifosfolípidos del isotipo IgG que del isotipo IgM, siendo más frecuentes los anticuerpos IgG dirigidos contra cardiolipina, ácido fosfatídico y fosfatidilinositol y los IgM contra fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol. Estos resultados coinciden parcialmente con los reportados por Espinel y cols en una población de Bogotá-Colombia, quienes encontraron una frecuencia mayor de anticuerpos contra cardiolipina y contra otros fosfolípidos dependiendo del número de abortos previos así: fosfatidiletanolamina en pacientes con dos abortos, fosfatidilinositol en pacientes con tres abortos y ácido fosfatídico, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina en pacientes con cuatro o más abortos<sup>5</sup>. Por su parte, Bahar et al, encontraron en pacientes de Kuwait, que los anticuerpos más frecuentes fueron fosfatidilinositol, cardiolipina y fosfatidilserina<sup>10</sup>. Esto podría ser un reflejo de la reacción cruzada entre los fosfolípidos, particularmente con cardiolipina.

En nuestro estudio se encontró una frecuencia muy baja de anticuerpos antinucleares 4/216 (1.9%), que contrasta con la frecuencia mayor, entre 8.3% y 24.1% en el estudio de Espinel<sup>5</sup>. La frecuencia de anticoagulante lúpico positivo fue de 12.8% en promedio en nuestro grupo, y muy similar en el de Bogotá<sup>5</sup>. La prevalencia de autoanticuerpos, en general, fue semejante en ambos grupos, esto es, alrededor de 50%.

De los datos del resultado gestacional del primer embarazo en las pacientes del programa, podemos resaltar lo siguiente: a) el diagnóstico de factores bloqueadores del cultivo mixto de linfocitos, sirve como prueba de tamizaje para seleccionar las pacientes que se pudieran beneficiar de la terapia con linfocitos; b) las pacientes que no necesitaban inmunizaciones tuvieron un éxito gestacional similar al de las pacientes que las necesitaban y las recibieron; c) las pacientes que requerían inmunizaciones y no las recibieron, presentaron un porcentaje mayor

de pérdidas. Es necesario recalcar que en todos los grupos las pacientes pudieron haber recibido otras terapias como aspirina, heparina, progesterona y otras, pero en este análisis sólo se está evaluando el efecto de la terapia con linfocitos.

Una situación que es importante anotar es que muchas de las pacientes no tienen todos los estudios de descarte de las causas de ARE (p. ej: anatómicas, endocrinas, cromosómicas). Las razones son diversas: económicas, nuevo embarazo antes de terminar los estudios, criterio del ginecólogo tratante, etc. Esta situación dificulta el conocimiento de la verdadera epidemiología del ARE en nuestro país, por esto se hace necesario establecer un protocolo unificado de diagnóstico y de manejo del ARE y evaluar los resultados de las diversas terapias. De este trabajo, en particular, podríamos sugerir que las parejas se estudien para las diferentes causas de aborto recurrente desde su segunda pérdida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The recurrent miscarriage immunotherapy trialist group. Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogenic immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32: 55-72.
2. Daya S., Gunby J. and the recurrent miscarriage immunotherapy trialist group. The effectiveness of allogenic leukocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32: 294-302.
3. McConnachie P. and McIntyre J. Maternal antipaternal immunity in couples predisposed to repeated pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 1984; 5: 145-150.
4. Coulam C. Alternative treatment to lymphocyte immunization for treatment of recurrent spontaneous abortion. Immunotherapy with intravenous immunoglobulin of recurrent pregnancy loss: American experience. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32: 286-289.
5. Espinel F, Mendoza JC, Cubillos J, Botero E. Autoinmunidad en pacientes con pérdida recurrente del embarazo. *Rev Col Obstet Ginecol* 1994; 45(2): 109-113.
6. Cadavid AP, Peña RB, Sánchez F, Botero J, Castañeda A, Ossa JE. Diagnóstico inmunológico y terapia del aborto recurrente espontáneo. *Rev Col Obstet Ginecol* 1996; 47 (3): 159-162.
7. Castañeda A., Cadavid AP., Peña RB., Sánchez F., Ossa J. Resultados de una segunda gestación en pacientes con aborto recurrente espontáneo, aloinmunizadas para su primera gestación. *Medicina Reproductiva* 1999; 2: 46-50.
8. Cadavid AP., Peña RB., García GP., Botero JH., Sánchez F., Ossa JE., Beer AE. Heparin plus aspirin as a "single" therapy for recurrent spontaneous abortion associated with both alloimmunity and autoimmunity. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 271-278.
9. Kwak JY, Gilman-Sachs A, Beaman KD et al. Autoantibodies in women with primary recurrent spontaneous abortion of unknown etiology. *J Reprod Immunol* 1992; 22: 15-31.
10. Bahar AM, Kwak JY, Beer AE., et al. Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in non-pregnant women with unexplained spontaneous recurrent abortions. *J Reprod Immunol* 1993; 24: 213-222.