

TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINA G INTRAVENOSA (IGGIV). INMUNOMODULACION EN FALLAS REPRODUCTIVAS

TREATMENT WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN G (IgGiv). IMMUNOMODULATION REPRODUCTIVE FAILURES

TRATAMENTO COM INMUNOGLOBULINA G IM INTRUTIVA (IgGiv) .MUNOMODULAÇÃO EM FALHAS REPRODUTIVAS

Daniela Fontana ¹
 EsterFeldman ²
 Aldana Torno ³
 Catalina Massa ⁴
 Carolina Barros ⁵
 Roxana Rivero ⁶
 Silvia Joeques ⁷
 Alicia Mazzolli ⁸
 Graciela Kortebani ⁹

¹ Farmacéutica. Dra en Ciencias Químicas. Jefe Dpto de Farmacoepidemiología e Información Científica. Laboratorio de Hemoderivados Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Ciudad Universitaria. Córdoba. Tel: +54-351-44334124. E-mail: dfontana@hemo.unc.edu.ar

² Médica. Especialista en Reproducción Humana. Médica Consultora en Procreate3. Médica.

³ Especialista en Ginecología. Médica de Procreatearte.

⁴ Bioquímica. Magister en Ciencias Químicas. Magister en Ingeniería en Calidad. Coordinadora de Proyectos Técnicos especiales. Laboratorio de Hemoderivados. Universidad Nacional de Córdoba

⁵ Lic. en Bioquímica Clínica. Dpto. de Farmacoepidemiología e Información Científica. Laboratorio de Hemoderivados. Universidad Nacional de Córdoba.

⁶ Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Dpto. de Farmacoepidemiología e Información Científica. Laboratorio de Hemoderivados. Universidad Nacional de Córdoba.

⁷ Lic en Estadística. Dra en Ingeniería. Profesora Titular. Facultad de Ciencias Económicas. Universidad Nacional de Córdoba.

⁸ Médica. Dra en Medicina. Asesora Científica del Centro Inmunológico Sección Esterilidad y Reproducción (CISER).

⁹ Médica. Especialista en Inmunología y Alergia. Directora del Centro Inmunológico Sección Esterilidad y Reproducción (CISER).

Resumen:

Los principales usos aprobados de suspensiones de IgG intravenosa (IgGiv) son agamaglobulinemias, trombocitopenias inmunes, artritis reumatoidea, síndrome de Guillán-Barré, miastenia gravis, esclerosis múltiple. Se propone IgGiv como inmuno moduladora en fallas reproductivas ya que se utiliza para evaluar tasas de recién nacidos en mujeres con fallas reiteradas en implantación (FRI) y abortos recurrentes (AbR). Sin embargo, esta indicación no se especifica en el prospecto (“uso *off-label*”).

Entre 2010 y 2015 se realizó anamnesis e historia clínica reproductiva completa a 2333 parejas evaluando varios factores. De 447 embarazos, 143 pacientes recibieron tratamiento con IgGivUNC.79 consultaron por AbR (55%) y 64 por FRI (45%). El diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto fue positivo en 91 pacientes (64%). En 3 pacientes (2%) se observaron reacciones adversas. Los recién nacidos vivos fueron 83, tasa de éxito 58%. Esta alta tasa y la ausencia de reacciones adversas son evidencias de efectividad y seguridad de IgGiv

Palabras clave: fallas reproductivas; inmunoglobulina G endovenosa; uso “off label”, farmacovigilancia

Trabajo recibido: 16 de Julio de 2017.

Aprobado: 08 de Agosto de 2017.

Abstract:

Approved uses of intravenous IgG suspensions (IgGiv) are agammaglobulinemias, immune thrombocytopenia, rheumatoid arthritis, Guillán-Barré syndrome, myasthenia gravis, multiple sclerosis. IgGiv is proposed as an immunomodulatory agent in reproductive failures since it has been used to evaluate rates of newborns in women with repeated failures in implantation (RFI) and recurrent abortions (RAB). However, this indication is not specified in the package leaflet (“off-label use”).

Between 2010 and 2015, anamnesis and complete reproductive history were performed on 2333 couples, evaluating several factors. Of 447 pregnancies, 143 patients received IgGiv UNC treatment. 79 consulted for RAB (55%) and 64 for RFI (45%). The diagnosis of Hashimoto’s thyroiditis was positive in 91 patients (64%). In 3 patients (2%) there were adverse reactions. Live newborns were 83, success rate 58%. This high rate and the absence of adverse reactions are evidences of effectiveness and safety of IgGiv

Keywords: reproductive failure; intravenous immunoglobulin G; off-label use, pharmacovigilance.

Resumo:

Os principais usos aprovados das suspensões intravenosas de IgG (IgGiv) são agamaglobulinemias, trombocitopenia imune, artrite reumatóide, síndrome de Guillán-Barré, miastenia gravis, esclerose múltipla. IgGiv é proposto como um imuno-modulador em falhas reprodutivas, uma vez que é usado para avaliar as taxas de recém-nascidos em mulheres com falha repetida na implantação (FRI) e abortos recorrentes (AbR). No entanto, essa indicação não está especificada no prospecto off-label «).

Entre 2010 e 2015, anamnesis e história reprodutiva completa foram realizadas em 2333 casais, avaliando vários fatores. De 447 gestações, 143 pacientes foram tratados com IgGivUNC. 79 consultado para AbR (55%) e 64 para FRI (45%). O diagnóstico de tireoidite de Hashimoto foi positivo em 91 pacientes (64%). Foram observadas reações adversas em 3 pacientes (2%). Os recém-nascidos vivos eram 83, taxa de sucesso de 58%. Esta alta taxa e a ausência de reações adversas são evidências de eficácia e segurança de IgGiv

Palavras-chave: falhas reprodutivas; imunoglobulina intravenosa G; Uso fora do rótulo, farmacovigilância

Introducción

Los preparados de inmunoglobulinas empezaron a utilizarse con fines terapéuticos como terapia sustitutiva en inmunodeficiencias primarias en la década de los 50. Los avances tecnológicos en el fraccionamiento del plasma permitieron el desarrollo de suspensiones de IgGmonoméricas aptas para su administración intravenosa (IgGiv). Actualmente, gracias a la posibilidad de administrar grandes cantidades de IgGiv, su uso se ha convertido en una importante opción terapéutica en diversas indicaciones clínicas. Los usos aprobados varían según el país de registro, pero hay coincidencias cuando se habla de su utilidad en agammaglobulinemias, de su efecto inmunomodulador en trombocitopenias inmunes, artritis reumatoidea, síndrome de Guillán-Barré, miastenia gravis, esclerosis múltiple y en diversas infecciones (1).

Un aspecto actualmente en estudio, es el referido al uso de IgGiv como agente inmunomodulador en fallas reproductivas debido a su posible papel en la implantación. Durante la implantación, diferentes citoquinas juegan un papel estimulando la proliferación trofoblástica. Se ha descrito que el factor de crecimiento epidérmico genera que el trofoblasto secrete gonadotrofina coriónica. La interleuquina 1 (IL1) juega un rol

importante en la implantación, así como la interleuquina 6 (IL-6) actúa sobre la migración de las células trofoblásticas hacia el endometrio. La IL-15 aumenta la invasión trofoblástica y la IL-3 se asocia con la diferenciación trofoblástica. Las células Natural Killer (NK) son reclutadas en la decidua, siendo activadas por el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa causando apoptosis. En síntesis, se considera que la IgGiv actuaría modulando las citoquinas y las NK (2,3).

La posibilidad de uso de IgGiv en fallas reproductivas por alteraciones en el sistema inmunológico materno puede asociarse a la presencia de tiroiditis de Hashimoto (THa), al síndrome antifosfolípido (SAF), a la ausencia de anticuerpos antipaternos o anticuerpos bloqueantes maternos, entre otros (4-14). La IgGiv se ha utilizado para mejorar las tasas de recién nacidos en mujeres con fallas recurrentes en la implantación (FRI) luego de procedimientos asistidos y en abortos recurrentes (AbR) (15-17). A pesar de los desórdenes clínicamente diferentes, se ha sugerido que FRI y AbR comparten varias características. Esto se ha reportado en relación a biomarcadores presentes en la sangre o el endometrio (4-8).

No obstante, la posibilidad de uso de IgGiv en fallas reproductivas se analiza una vez descartadas las causas más frecuentes de problemas de fertilidad como podrían ser los factores uterinos, infecciosos, masculinos, hormonales o genéticos.

El uso de este medicamento en una indicación no especificada en el prospecto, también llamado "uso *off-label*", amerita la realización de un seguimiento de farmacovigilancia de manera de documentar los resultados con el fin de contribuir al uso racional y seguro en quienes lo necesiten (18,19).

Objetivos

Describir las características demográficas y clínicas de las pacientes con fallas reproductivas y su relación con la concreción de nacimientos luego del uso de IgGiv.

Evaluar la efectividad y seguridad de la administración de IgGiv en mujeres que han intentado previamente procedimientos asistidos o búsqueda espontánea de embarazo.

Material Y Metodos

Tipo de estudio: observacional retrospectivo

Período de estudio: mayo de 2010 a noviembre de 2015

Fuente de datos: historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro Inmunológico, Sección Esterilidad y Reproducción (CISER)

Población:

En el CISER se evaluaron parejas derivadas por colegas o demanda espontánea que consultaban por AbR o por FRI luego de procedimientos de fertilización in vitro. Luego de realizar anamnesis y confeccionar historia clínica reproductiva completa de las parejas bajo estudio, se solicitaron estudios para descartar los siguientes factores como causales de los motivos de consulta: uterino, infeccioso en ambos, masculino, hormonal, genético e inmunológico con sus tres variables: autoinmune, alloinmune y embriotoxicidad.

Métodos de estudios:

El factor uterino se evaluó mediante la histerosalpingografía y la ecografía 4 D, la circulación endometrial mediante ecografía en fase lútea con ecodoppler midiendo los índices de resistencia y pulsatilidad de las arterias uterinas y espiraladas y espesor endometrial.

El factor infeccioso se investigó solicitando cultivo de sangre menstrual, moco cervical, espermocultivo y primera emisión de orina, evaluando presencia de gérmenes comunes tales como, *chlamydia trachomatis*, *mycoplasma hominis* y *ureaplasma urealyticum*. Además se solicitó la detección en suero de ambos miembros de la pareja de anticuerpos IgG e

IgM *antichlamydia trachomatis*, *antiureaplasma ureolyticum* y *antimycoplasma hominis*. Al evaluar el resultado del estudio de sub poblaciones celulares en biopsia de endometrio, se descartó presencia de endometritis aguda o crónica, mediante el reconocimiento de polimorfonucleares y aumento de linfocitos B, en el caso de aguda, y aumento de linfocitos T activados y macrófagos, en el caso de endometritis crónica. Estos últimos mediante la aplicación de anticuerpos monoclonales específicos.

Para evaluar factor masculino se solicitó espermograma completo con bioquímica del plasma seminal, recuento y reconocimiento de las células redondas del semen y morfología Kruger. El objetivo fue evaluar presencia de polimorfo nucleares y/o espermiofagos en el semen, aún con espermocultivos negativos. Cuando se observó teratozoospermia severa se solicitó test TUNEL, Caspasa- 3 y microscopía electrónica del semen.

El factor hormonal en la mujer se evaluó solicitando perfil tiroideo: T3, T4, TSH, detección de anticuerpos antitiroperoxidasa ultrasensible (a/TPO) y antitiroglobulina (a/TG). Se realizó dosaje de insulina si se sospechaba insulinoresistencia y hormona antimülleriana para evaluar reserva ovárica.

Para descartar factor genético se solicitó cariotipo por bandejo G de la pareja.

Para el análisis del factor autoinmune, además de solicitar a/TPO y a/TG, se solicitaron otros autoanticuerpos tales como anticardiolipinas IgG e IgM, anti beta 2 glicoproteína 1 IgG e IgM y anticoagulante lúpico, marcadores de SAF. Las trombofilias hereditarias se estudiaron mediante los test correspondientes.

Otros autoanticuerpos solicitados fueron factor antinuclear y anticuerpo antimitocondrial. Se descartó enfermedad celiaca mediante autoanticuerpos específicos y, de acuerdo a la anamnesis y los antecedentes familiares, en algunos casos se amplió la solicitud de estudios. Además se solicitaron niveles de complemento, factor 3 y 4, que luego fueron utilizados para seguimiento del embarazo.

El factor alioinmune se evaluó en relación a la presencia de embarazo anterior que hubiera llegado a semana 16 en el caso de las abortadoras, ya que este es el tiempo necesario para evaluar la producción de anticuerpos antipaternos. Este Factor no se evaluó en los casos de ausencia total de embarazos o de embarazos químicos o anembrionados. La determinación se realizó mediante cultivo mixto de linfocitos unidireccional cuantitativo, evaluando la positividad sólo si el resultado era superior al 50 %. Valores positivos, pero menores, inducían a tratamiento mediante vacunas con leucocitos paternos, para aumentar el título de anticuerpos bloqueantes.

Para descartar el factor embriotóxico se solicitó en suero de la paciente dosajes de interleuquina 6 (IL-6) e interferón gamma (INFg) o el test embriotóxico sobre embriones murinos de dos células.

El estudio histopatológico del material eliminado en caso de las abortadoras, fue observado cuidadosamente buscando en los cortes infiltrados de polimorfonucleares, o linfocitos, trombosis, tejido avascular, engrosamiento de capa media arteriolar o depósito de fibrina. Estos hallazgos orientan para complementar los diagnósticos de infección o trombofilia

Tratamiento:

La búsqueda de embarazo, siguiendo las indicaciones del médico especialista en reproducción, fue sugerida a las parejas luego de la resolver situaciones referidas a: factores infecciosos a través de la búsqueda espontánea o por procedimientos asistidos, mejora de los perfiles seminales, factores uterinos como pólipos o adherencias, presencia de alteraciones circulatorias endometriales, negativización o disminución de los títulos de autoanticuerpos antitiroideos u otros, normalización de los perfiles tiroideos, de prolactina e insulina.

Las pacientes incluidas en el estudio fueron aquellas que presentaron títulos elevados de anticuerpos antitiroideos, pacientes que no pudieron recibir tratamiento con linfocitos paternos, casos de reproducción asistida que utilizaron semen de banco y pacientes con enfermedad autoinmune en actividad. Recibieron IgGiv preconcepcional en caso de

reproducción asistida y en gesta espontánea con test de embarazo positivo, continuando durante el primer trimestre cada 21 días. La dosis fue ajustada según peso corporal: 150-200 mg/peso/dosis. La IgGiv utilizada fue la elaborada por el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Inmunoglobulina G endovenosa UNC. es un medicamento de administración endovenosa, constituido por una solución acuosa estéril y no pirogénico de IgG concentrada polivalente y policlonal, preparada a partir de un pool de plasma humano normal. Se obtiene por fraccionamiento químico del plasma, utilizando etanol frío y acidificación con ácidos no orgánicos a pH 4.0 con el agregado de una cantidad mínima de pepsina. Este medicamento contiene IgG concentrada, aislada y purificada como molécula intacta que provee inmunidad pasiva por incremento de la concentración de anticuerpos en el paciente, preservando todas las funciones biológicas de los anticuerpos. La distribución de las subclases de IgG corresponde a la del suero normal. La efectividad de Inmunoglobulina G endovenosa UNC se midió en término de tasa de recién nacidos (RN) vivos y la seguridad en relación a las reacciones adversas producidas durante el tratamiento.

Análisis estadístico:

Se aplicaron los siguientes tratamientos estadísticos para el análisis de comparación de las variables demográficas: Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test, test de diferencia de proporciones y test de χ^2 . Se utilizó el programa InfoStat versión 2013 (20)

Resultados

En el periodo de estudio asistieron al CISER para consultas 2333 parejas y en ese mismo lapso se evolucionaron 447 embarazos. Cumplieron con los criterios de inclusión 143 pacientes, las cuales recibieron tratamiento con Inmunoglobulina G endovenosa UNC. De las 143 parejas que ingresaron en el estudio, 79 consultaron por AbR (55%) y 64 por FRI (45%). Cuando se evaluó por grupo etario, 58 pacientes tenían menos de 35 años (41%); 50 mujeres tenían entre 35 y 39 años (35%) y 35 de ellas tenían más de 40 años (24%).

El diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto fue positivo en 91 pacientes (64%) y de las 52 restantes los diagnósticos fueron infección (19 casos, 13%); SAF + infección (11 casos, 8%); factor alógeno (Sra. Rh negativo/pareja Rh+ 9 casos, 6%); factor masculino alterado (10 casos, 7%) debiendo utilizarse espermatozoides de banco de semen, dado que en los dos últimos factores se desaconseja vacunación con leucocitos paternos; esclerodermia (3 casos, 2%).

La mediana de la edad de las mujeres con RN vivos fue de 34 años (rango 24-45) y la mediana de edad de pacientes con no nacidos fue de 38 años (rango 26-47). La edad de las mujeres que tuvieron RN es significativamente menor a la de aquellas que no llegaron al nacimiento (p-valor: 0.0131).

De las 143 pacientes que recibieron IgGiv, 83 llegaron a obtener RN vivos, considerándose una tasa de éxito de 58% (p-valor < 0.0001). Es de destacar que 102 pacientes (71%) pudieron llegar a un embarazo.

En tabla 1 se muestran las características de las pacientes que utilizaron IgGiv en relación con la cantidad de RN vivos y no nacimientos y la relación entre estas variables.

TABLA N°1: Asociación entre variable que determinan características de las pacientes y nacimientos (test χ^2)

Variable	Nacidos		No Nacidos		p-valor	OR	IC 95%	Observaciones
	Casos	%	Casos	%				
Motivo de consulta								
AbR	56	67,47	23	38,33	0,0005	3,34	1,68 - 6,64	La probabilidad de nacimientos es 3 veces mayor en abortadoras que en estériles
FRI	27	32,53	37	61,67				
Causa de indicación de IgGiv								
Tiroiditis	56	67,47	35	58,33	0,2624	1,48	0,75 - 2,93	
Otras causas	27	32,53	25	41,67				
Método de Embarazo								
Asistido	38	45,78	50	83,33	<0,0001	5,92	2,68 - 13,06	La probabilidad de nacimientos es 6 veces mayor en embarazos espontáneos
Espontáneo	45	54,22	10	16,67				
Edad								
<35 años	41	49,40	17	28,33	0,0025			La tasa de nacimientos disminuyen con la edad pero la tasa de no nacidos no (va gráfico)
35-39 años	30	36,14	20	33,33				
>40 años	12	14,46	23	38,33				
Nota: abortadoras (AbR); fallas recurrentes de la implantación (FRI); odds ratio (OR); intervalo de confianza del 95% (IC 95%); Inmunoglobulina G intravenosa (IgGiv)								

De las 83 mujeres que lograron RN, en 56 (67%) de ellas el motivo de consulta fue AbR y en 27 (33%) FRI. Para los 60 casos sin RN, se vio que 23 (38%) eran AbR y 37 (62%) FRI. La probabilidad de nacimientos fue 3 veces mayor en pacientes AbR que FRI (p=0,0005; OR:3,34IC 95%:1,68-6,64).

En 56 pacientes de las que obtuvieron nacidos (67%), la causa de indicación de IgGiv fue tiroiditis y dentro de este grupo,40 casos (71%) cursaban hipotiroidismo recibiendo tratamiento de reemplazo hormonal.

Cuando se analizó la relación entre el método de embarazo y los nacimientos, se observó que la probabilidad de RN vivos es 6 veces mayor en embarazos espontáneos que luego de procedimientos asistidos(p-valor <0,0001;OR:5,92IC95%:2,68-13,06).

En el GráficoN°1 se observa la distribución porcentual de nacimientos según edad de la madre. En el mismo se observa que la tasa de nacimientos disminuye con la edad, pero no ocurre lo mismo cuando se compara con la de no nacidos (p-valor <0,0001).

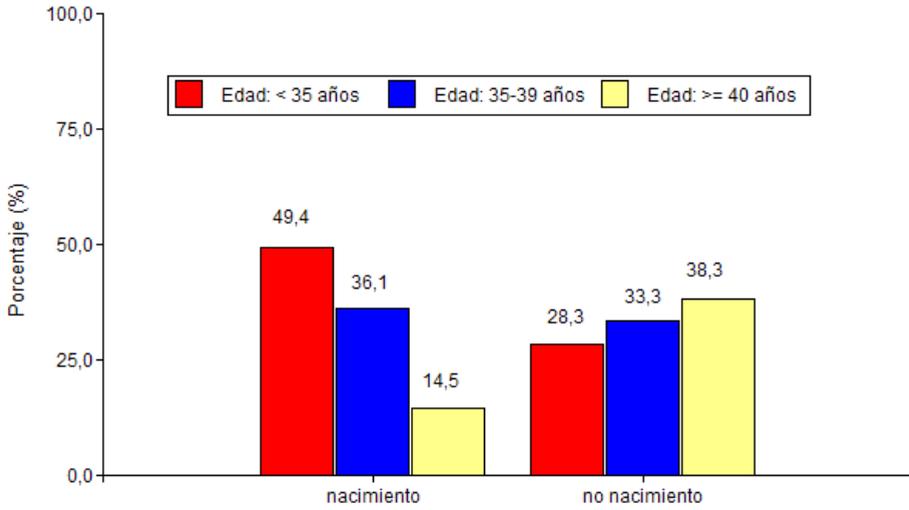


GRÁFICO N°1: Distribución porcentual de nacimientos según edad de la madre

La tabla 2 muestra la relación entre variables referidas a los antecedentes de las pacientes y los RN vivos. Cuando el motivo de consulta fue AbR, se hallaron 13 casos (34%) en embarazos asistidos versus 43 casos (96%) en embarazos espontáneos. Cuando el motivo de consulta fue FRI, se detectaron 25 casos (66%) en embarazos asistidos versus 2 (4%) en los espontáneos. La proporción de nacidos de pacientes con AbR en quienes recibieron tratamientos asistidos respecto a aquellas que tuvieron embarazos espontáneos es de 0.30 y la proporción de nacidos de FRI asistidas respecto a la de espontáneas es de 12,5. La probabilidad de RN de las mujeres con FRI asistidas en relación con las AbR asistidas es 41,35 veces mayor (p-valor 0.0001; OR: 41,35; IC 95%: 9,84-173,70)

TABLA N°2: Relación entre las variables que determinan los antecedentes de las madres entre RN vivos N=83

Motivo de consulta	Asistido		Espontáneo		p-valor	OR	IC95%
	Casos	%	Casos	%			
AbR	13	34,21	43	95,56	<0,0001	41,35	9,84 - 173,70
FRI	25	65,79	2	4,44			

Nota: abortadoras (AbR); fallas recurrentes de la implantación (FRI); odds ratio (OR); intervalo de confianza del 95% (IC95%)

Durante la administración de IgGiv, sólo se observaron reacciones adversas en 3 pacientes (2%) las que presentaron prurito, hipertermia y cefalea.

Discusión y Conclusiones

Las inmunoglobulinas son un grupo de glicoproteínas, dentro de las que se encuentra la IgG o gammaglobulina presente en el suero, plasma y algunos fluidos tisulares de todos los mamíferos. La biosíntesis de las inmunoglobulinas se genera cuando el sistema inmune entra en contacto con moléculas extrañas inmunogénicas o antígenos, con las cuales se une en forma específica. El 100% de la dosis de IgG administrada por vía endovenosa pasa a la circulación sanguínea. Después de la primera semana, la distribución se equilibra en un 60% en el suero y 40% en el espacio extravascular.

El uso de IgGiv en mujeres con problemas de fertilidad es discutido en la literatura y cuestionado por quienes deben pagar este tipo de tratamientos, debido a que no está descrito es el prospecto del producto (uso “off-label”). Sin embargo, existen evidencias positivas sobre la efectividad y seguridad del medicamento cuando se administra a pacientes que quieren tener hijos y por diferentes causas no pueden. No existen trabajos en Argentina que publiquen resultados sobre este tema específico, por lo cual es de gran relevancia lo que este trabajo preliminar pueda aportar a la comunidad científica.

A través de este estudio, se observó una tasa de recién nacidos vivos del 58% luego de la administración de IgGiv. La principal indicación para sugerir el tratamiento con IgGiv ha sido la presencia de THa, con el objetivo de bloquear la embriotoxicidad de los anticuerpos antitiroperoxidasa, que son inmunoglobulinas fijadoras de complemento y pueden ser citotóxicos. Lazarus J. comenta que los a/TPO están asociados con abortos recurrentes, aumento de disfunción tiroidea gestacional y predisposición a tiroiditis postparto. Las pacientes bajo estudio en este trabajo recibieron además, tratamiento específico para las distintas patologías que presentaban, levotiroxina cuando tenían diagnóstico de hipotiroidismo y eran controladas por el Servicio de Endocrinología o heparina de bajo peso molecular ante diagnóstico de trombofilia. Se indicaron antibióticos específicos para los casos de infección y se sugirió no iniciar la búsqueda de embarazo hasta no negativizar esta causa (14).

Se determinaron pocos casos en los cuales se contraindicó el tratamiento con leucocitos paternos: mujer Rh negativo con pareja Rh positivo y cuando se utilizó semen de donante. Se estimó que la aplicación de IgGiv podría evitar problemas de isoimmunización Rh y aportar los anticuerpos asimétricos necesarios para la aceptación del embrión como aloinjerto.

Nyborg refiere una tasa de éxito del 36.5 % utilizando tratamiento combinado con IgGiv y prednisona en ciclos de reproducción asistida, pero aclara que los abortos recurrentes y las fallas en la implantación son condiciones heterogéneas. Además, en dicho trabajo se aplicaron diferentes definiciones, por lo que no es posible hacer comparaciones directas con ese estudio (21).

En otros trabajos se han reportado altas tasas de recién nacidos vivos luego de fallas en tratamientos asistidos y después de inmunoterapia en pacientes seleccionados con alteraciones inmunológicas (22-26). Estos estudios sugieren que la IgGiv puede exhibir su efecto más potente en pacientes con previas fallas en tratamientos asistidos positivos para biomarcadores inmunológicos específicos.

Si bien en este trabajo se focalizó la investigación de alteraciones inmunológicas como causas de AbR y FRI, se debe hacer mención que las aneuploidias embrionarias son consideradas la principal causa de fallas en la implantación luego de los procedimientos asistidos y abortos.

Consideramos que la alta tasa de RN vivos en nuestro estudio, luego de la administración de IgGiv como inmunomodulador, no como terapia sustitutiva como en las inmunodeficiencias primarias, agregado a otros tratamientos acorde a los diagnósticos, puede ser un enfoque y tratamiento promisorio para parejas que consultan por abortos recurrentes y fallas en la implantación. Entendiendo también que sólo se aconseja implementar este tratamiento

luego de haber resuelto previamente todos los otros factores antes descritos.

La edad, el motivo de consulta, el método de embarazo y la causa de consulta son variables que podrían influir en la posibilidad de obtener RN vivos cuando se usa IgGiv, sugiriendo que estas variables deberían ser consideradas al momento de indicar este tratamiento.

La alta tasa de RN vivos en el grupo observado y la ausencia de reacciones adversas son evidencias de la efectividad de IgGiv en mujeres con fallas reproductivas y de la seguridad de este medicamento en este grupo de pacientes. Los resultados obtenidos son alentadores para la realización de un estudio en profundidad sobre este tema que contemple un grupo control.

Bibliografía

1. Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) editores. Guía Clínica para el uso de Inmunoglobulinas. Actualización de la 2da edición. 2011. Barcelona, España.
2. Carp HJA, Sapir T, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29:327-332
3. Howard JA, Carp MB. Intravenous immunoglobulin: effect on infertility and recurrent pregnancy loss. *IMAJ* 2007;9:877-880
4. Christiansen OB, Nielsen HS, Kolte AM. Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research. *Reprod Biomed Online* 2006;13:71-83.
5. Tierney JP, Welsh J, Owen P, Effective Gynaecology in Glasgow Group. Management of early pregnancy loss—a complete audit cycle. *J ObstetGynaecol* 2006;26:229-32.
6. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:2216-22.
7. Christiansen OB. Reproductive immunology. *MolImmunol* 2013;55:8-15.
8. Ledee N, Munaut C, Aubert J, Serazin V, Rahmati M, Chaouat G, et al. Specific and extensive endometrial deregulation is present before conception in IVF/ICSI repeated implantation failures or recurrent miscarriages. *J Pathol* 2011;225:554-64.
9. Coulam CB, Kaider BD, Kaider AS, Janowicz P, RoussevRG. Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. *J Assist Reprod Genet* 1997;14:603-8.
10. Stern C, Chamley L, Hale L, Kloss M, Speirs A, Baker HW. Antibodies to beta2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *FertilSteril* 1998;70:938-44.
11. Chilcott IT, Margara R, Cohen H, Rai R, Skull J, Pickering W, et al. Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *FertilSteril* 2000;73:526-30.
12. OutHJ, Kooijman CD, BruinseHW, Derksen RH. Histo-pathological findings from patients with intrauterine fetal death and antiphospholipid antibodies. *EurJ.Obstet. Gynecol* 1991; 41:179-186
13. Fettke F, Schmacher A, Costa SD, Zenclussen AC. B cells: the old new players In reproductive immunology. *Front.Immunol.*2014;5: 285
14. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis and management. *Treat Endocrinol* 2005;4(1):31-41
15. Barnhart K, Van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van Calster B, Bottomly C, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *FertilSteril* 2011;95:857-66.
16. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med* 2013;11:154.

17. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2014;29:931–7.
18. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N°5358/12. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. [Acceso: junio 2016]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5358-12.pdf.
19. Organización Mundial de la Salud (OMS). Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Ginebra, 2002. [Acceso: junio 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>.
20. Di Rienzo J.A., Casanoves F., Balzarini M.G., Gonzalez L., Tablada M., Robledo C.W. InfoStat versión 2013. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL
21. Nyborg KM, Kolte AM, Larsen EC, Christiansen OB. **Ommunomodulatory treatment with intravenous immunoglobulin and prednisone in patients with recurrent miscarriage and implantation failure after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection.** *FertilSteril* 2014: *in press*.
22. Sher G, Maassarani G, Zouves C, Feinman M, Sohn S, Matzner W, et al. The use of combined heparin/aspirin and immunoglobulin G therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with antithyroid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:223–5.
23. Virro MR, Winger EE, Reed JL. Intravenous immunoglobulin for repeated IVF failure and unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol* 2012;68:218–25.
24. Heilmann L, Schorsch M, Hahn T. CD3CD56 β CD16 β Natural killer cells and improvement of pregnancy outcome in IVF/ICSI failure after additional IVIG-treatment. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:263–5.
25. Winger EE, Reed JL, Ashoush S, El-Toukhy T, Ahuja S, Taranissi M. Elevated pre-conception CD56 β 16 β and/or Th1/Th2 levels predict benefit from IVIG therapy in subfertile women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:394–403.
26. Heuvel Van den, Peralta CG, Hatta K, Han VK, Clark DA. Decline in number of elevated blood CD3 β CD56 β NKT cells in response to intravenous immunoglobulin treatment correlates with successful pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:447–59.