

Generalidades del antígeno leucocitario humano G y su relación con la pérdida gestacional recurrente

Pamela A. Villagómez-Sánchez¹, Ma. Antonieta Suárez-Souto² y Virginia Sánchez-Monroy^{1*} 

¹Sección de Posgrado e Investigación; ²Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

Resumen

La pérdida recurrente de la gestación (RPL) se define como la pérdida gestacional en dos o más ocasiones en forma consecutiva o alterna. Se conoce como una patología multifactorial y compleja en la cual más del 50% de los casos son de causa idiopática. Una de las causas vinculadas a RPL y que se ha venido estudiando es el antígeno leucocitario humano G (HLA-G), que es una molécula codificada por el complejo principal de histocompatibilidad, la cual actúa con otras moléculas y células inmunológicas, principalmente linfocitos NK, inhibiendo su función citotóxica sobre el trofoblasto promoviendo el proceso de implantación y placentación del feto. El objetivo es revisar la literatura de RPL asociada a la molécula HLA-G. Los resultados de las investigaciones han descrito que la expresión de la molécula HLA-G en el trofoblasto y su molécula soluble (sHLA-G) son bajas en pacientes con RPL, respecto a las que no presentan RPL. Se han documentado además polimorfismos en el receptor que se acopla HLA-G y en la propia molécula que también se han asociado a RPL, sugiriendo disminución en su acoplamiento, que lleva a la célula NK a ejercer su función citotóxica, provocando la terminación de la gestación.

Palabras clave: Embarazo. Tolerancia inmunológica. HLA-G. Pérdida gestacional recurrente. Aborto recurrente.

Generalities of the human leukocyte antigen G and its relationship with recurrent pregnancy loss

Abstract

Recurrent pregnancy loss (RPL) is defined as pregnancy loss on two or more occasions consecutively or alternately. It is known as a multifactorial and complex pathology where more than 50% of cases have an idiopathic cause. One of the causes linked to RPL and that has been studied is the human leukocyte antigen G (HLA-G), which is a molecule encoded by the major histocompatibility complex, which acts with other molecules and immune cells, mainly NK lymphocytes, inhibiting their cytotoxic function on the trophoblast, promoting the process of implantation and placentation of the fetus. The objective is to review the literature on RPL associated with the HLA-G molecule. Research results have described that the expression of the HLA-G molecule in the trophoblast and its soluble molecule (sHLA-G) are low in patients with RPL, compared to those who do not present RPL. Polymorphisms have also been documented in the receptor that engages HLA-G and in the molecule itself that have also been associated with RPL, suggesting a decrease in its coupling, which leads the NK cell to exert its cytotoxic function, causing the termination of the gestation.

Keywords: Pregnancy. Immunological tolerance. HLA-G. Recurrent pregnancy loss. Recurrent abortion.

*Correspondencia:

Virginia Sánchez-Monroy

E-mail: vickysm17@hotmail.com

Fecha de recepción: 26-03-2024

Fecha de aceptación: 10-09-2024

DOI: 10.24875/PER.24000007

Disponible en internet: 23-10-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(2):53-59

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Estructura molecular del antígeno leucocitario humano G

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) es un conjunto de genes implicados en el reconocimiento inmunitario, así como en la señalización entre las células del sistema inmunitario. El MHC se ubica en el brazo corto del cromosoma 6 e incluye más de 200 genes distribuidos en tres regiones, de acuerdo con la clasificación en moléculas MHC clase I, II o III¹ (Fig. 1).

Dentro del grupo de MHC clase I se identifican moléculas clásicas (antígeno leucocitario humano [HLA] A, HLA-B y HLA-C) y no clásicas (HLA-G, HLA-E y HLA-F), su diferencia radica en el polimorfismo, siendo las últimas poco polimórficas. Las moléculas HLA-A, B y C funcionan presentando péptidos a linfocitos T CD8 y activan su función citotóxica contra células infectadas o tumorales; las moléculas HLA-E, F y G se unen a péptidos intracelulares, y su función principal es inmunomoduladora por medio de la interacción con receptores que inhiben la función de diferentes células del sistema inmunitario, principalmente células asesinas naturales (NK, *natural killer*) o linfocitos NK².

El HLA-G tiene una expresión restringida en células de trofoblasto, timo, cornea, páncreas y matriz ungueal principalmente; está formado por una cadena pesada que contiene tres dominios alfa, $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$, que interactúa con una microglobulina- $\beta 2$, codificada por el cromosoma 15. Con el empalme alternativo de ARNm se pueden generar siete isoformas (Tabla 1), cuatro de ellas se ubican adheridas a la membrana del trofoblasto y tres están en forma soluble en circulación³.

Estas isoformas pueden formar homodímeros, lo que mejora la afinidad por su receptor. Los dominios extracelulares de HLA-G interactúan con los receptores de los linfocitos CD8, inmunoglobulina de leucocitos como receptor 1 y 2 (LILRB1 y LILRB2) y el receptor similar a la inmunoglobulina de célula NK (KIR2DL4)³.

Función del antígeno leucocitario humano G durante la gestación

Durante la gestación, el feto se comportará como un aloinjerto, ya que contiene la mitad del material genético obtenido del padre, por esta razón la madre debe generar tolerancia inmunitaria para evitar un rechazo al feto. La inmunomodulación durante la gestación se obtiene gracias a la interacción de la molécula HLA-G del trofoblasto extravascular (EVT) expresado por el feto y las células del sistema inmunitario materno, siendo las más relevantes los linfocitos NK⁴.

Los linfocitos NK son células linfoides innatas citotóxicas, que representan el 5-15% de los linfocitos en sangre periférica, pero a nivel uterino constituyen del 70 al 80% de la población total de los leucocitos circundantes en placenta al inicio de la gestación. La diferencia entre las NK en sangre periférica y las NK placentarias (pNK) radica no solo en que las pNK expresan más receptores inhibidores, sino que también muestran una actividad citotóxica más baja. Además, las células NK producen citocinas que inducen la invasión del trofoblasto, el remodelado tisular y la placentación⁵.

La molécula HLA-G se acopla a los receptores LILRB1 y KIR2DL4 de los linfocitos pNK, durante el proceso de implantación del feto, teniendo como función principal inhibir la proliferación celular y la citotoxicidad de los linfocitos pNK, así como su quimiotaxis. Además, existe un mecanismo denominado trogocitosis, en el cual los pNK pueden adquirir las moléculas HLA-G de membrana del trofoblasto mediante endocitosis y propagar moléculas solubles a la circulación y en la matriz extracelular. Otra forma de propagación de moléculas HLA-G solubles se lleva a cabo por vesículas extracelulares⁶ (Fig. 2).

La molécula HLA-G, además de interactuar con las células pNK, tiene contacto estrecho con macrófagos, linfocitos B, CD8 y células dendríticas ubicadas en la decidua, además de inducir la producción de interleucina (IL) 10 como factor protector, así como interferón gamma (IFN- γ) para mejorar la expresión génica de la molécula HLA-G⁷.

Estos mecanismos de tolerancia que utiliza la madre conllevan a un estado complejo de regulación y no a un estado de inactividad inmunitaria. Comprenden una secuencia sincronizada de eventos que inician desde la concepción y fertilización para poder dar lugar a la implantación y progresar hasta alcanzar un embarazo exitoso a término.

Pérdida recurrente de la gestación

De acuerdo con las guías de práctica clínica en México, el aborto está definido como la terminación espontánea o provocada de la gestación antes de la vigésima semana, contando desde el primer día de la última menstruación normal, o expulsión del producto de la gestación con peso menor a 500 gramos. Mientras que la pérdida recurrente de la gestación (RPL, *recurrent pregnancy loss*) o aborto recurrente se refiere a la pérdida espontánea en dos o más ocasiones en forma consecutiva o alterna^{8,9}.

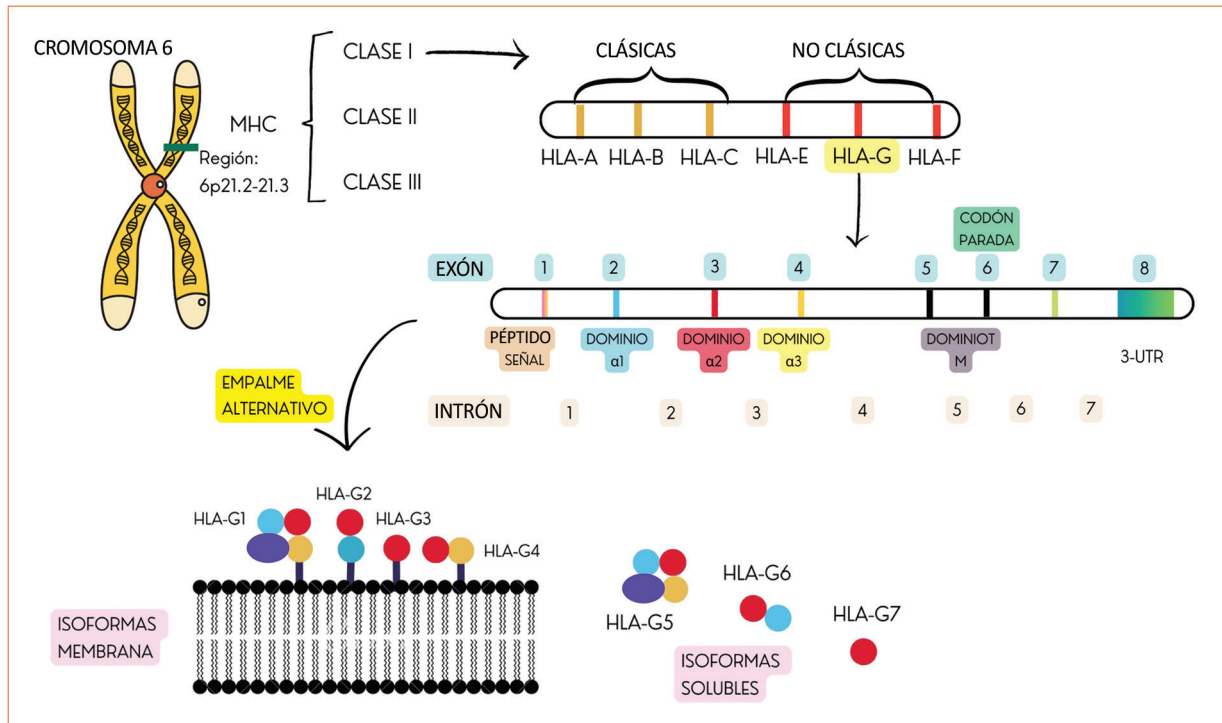


Figura 1. Clasificación del MHC y estructura genética de la molécula HLA-G. La figura muestra la ubicación del gen que codifica al MHC, así como su clasificación. Con énfasis en la estructura genética del HLA-G, así como su empalme alternativo de su ARNm donde genera siete isoformas, cuatro unidas a membrana y tres solubles. HLA-G: antígeno leucocitario humano G; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad.

Tabla 1. Isoformas de antígeno leucocitario humano G (HLA-G). El HLA-G genera cuatro isoformas de membrana ubicadas en el trofoblasto y tres isoformas solubles ubicadas en la circulación materno-fetal

Isoforma	Estructura	Ubicación
HLA-G 1	Completa	Transmembrana
HLA-G 2	Carece del dominio $\alpha 2$	Transmembrana
HLA-G 3	Carece del dominio $\alpha 2$ y $\alpha 3$	Transmembrana
HLA-G 4	Carece de dominio $\alpha 3$	Transmembrana
HLA-G 5	Carece de dominio TM	Soluble
HLA-G 6	Carece del dominio $\alpha 2$ y TM	Soluble
HLA-G 7	Carece de dominio TM $\alpha 2$ y $\alpha 3$	Soluble

De manera general se podría estimar que el 5% de las parejas en edad reproductiva experimenta dos abortos espontáneos clínicos consecutivos y entre el 1 al 3% sufre tres o más pérdidas, por lo que del 1 al 2% de las mujeres en edad reproductiva presentará RPL¹⁰.

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (2013)¹⁰ y la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (2017)¹¹ definen la RPL en aquellas mujeres que hayan tenido dos o más abortos, mientras que el Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos (2011)¹² señala que la mujer debe tener al menos tres o más pérdidas, no necesariamente intrauterinas.

La Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana también clasifica esta patología en primaria y secundaria, en donde si la mujer no tuvo ninguna concepción exitosa o se haya llegado a la vigésimo cuarta semana de gestación, esta se clasificaría como primaria. La secundaria la define como mujeres con antecedentes de pérdidas gestacionales, pero con un producto de la concepción vivo¹³.

La prevalencia de RPL es difícil de estimar, ya que aún no se llega a un acuerdo en su definición internacional. Los datos varían, porque se toma en cuenta la definición de las guías internacionales en la que se esté basando, así como de la población estudiada.

De acuerdo con el reporte del año 2021 del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), la tasa nacional de embarazos que terminaron en muerte fetal fue

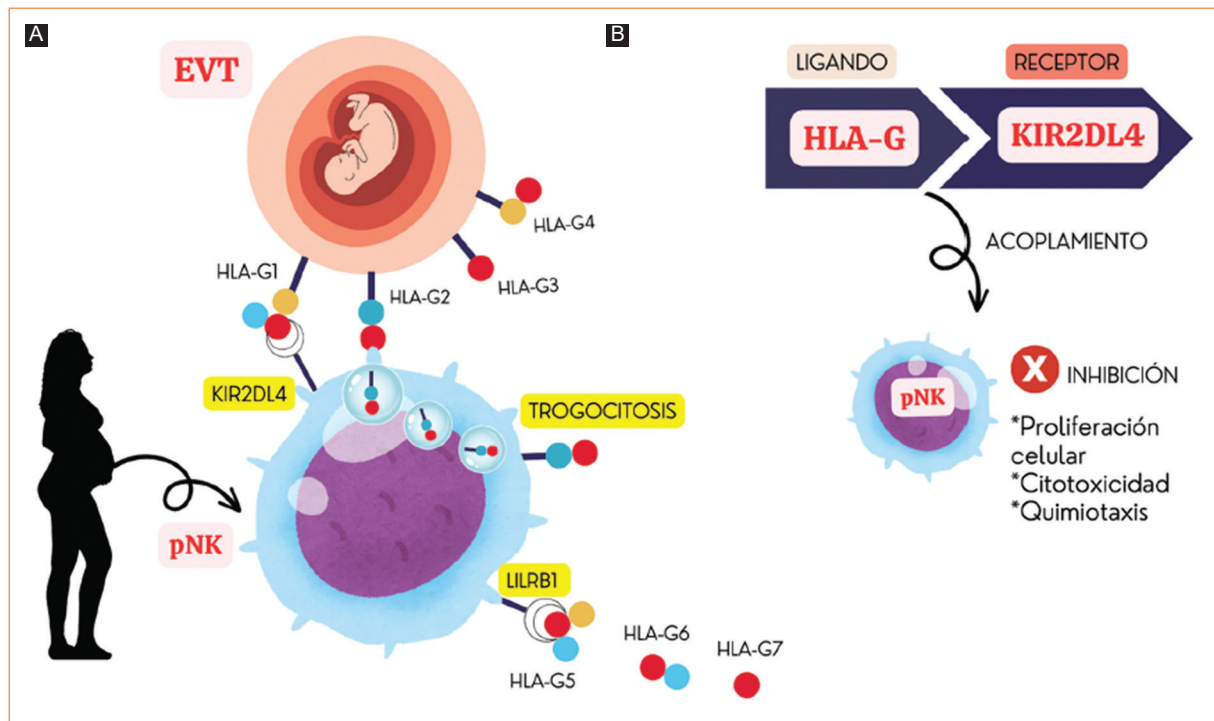


Figura 2. Interacción de la molécula HLA-G y los linfocitos NK deciduals. **A:** mecanismos en donde interactúa la molécula HLA-G expresada por el EVT unida a membrana (HLA-G1,2,3,4) o soluble (HLA-G 5,6,7) con los linfocitos pNK de la madre. Las isoformas de HLA-G se acoplan con los receptores de inmunoglobulina de leucocitos 1 (LILRB1) y el receptor similar a la inmunoglobulina (KIR2DL4) con el fin de inhibir al linfocito pNK durante el proceso de implantación del feto. Otro mecanismo ilustrado es la trogocitosis, el cual consiste en adquirir mediante endocitosis isoformas de HLA-G de membrana y propagar las moléculas solubles tanto a la circulación como a la matriz extracelular. **B:** representación del acoplamiento de la molécula HLA-G a su receptor KIR2DL4, teniendo como respuesta efectora principal inhibición de la proliferación celular, la citotoxicidad de los linfocitos NK y quimiotaxis. EVT: trofoblasto extraveloso; HLA-G: antígeno leucocitario humano G; NK: *natural killer*; pNK: NK placentarios.

de 72 por cada 100,000 mujeres en edad fértil, en donde las afectaciones al feto por factores maternos y por complicaciones tanto del embarazo como del trabajo de parto y del parto mismo fueron las principales causas, con un 43.9%¹⁴. Debido a la diversidad de factores que influyen, la RPL se conoce como una enfermedad multifactorial y compleja a pesar de los numerosos estudios, entre el 50 y el 60% de los casos son de causas idiopáticas¹⁵.

Algunos factores de riesgo conocidos son la presencia de miomas submucosos, asociándose por su número y tamaño, la edad materna y paterna, siendo un riesgo que la pareja tenga más de 30 años y haber tenido un aborto previo. Pacientes con índice de masa corporal por encima de 25 kg/m², pacientes con diabetes tipo 1 y 2 sin control metabólico, consumo de alcohol, tabaco y algunas drogas como la cocaína se asocian con abortos espontáneos. Las anomalías cromosómicas son la causa más común de pérdida gestacional¹⁶.

Relación entre HLA-G y RPL

Varios estudios se han enfocado a evaluar la participación de la HLA-G en las complicaciones obstétricas, en especial en la RPL.

Algunos estudios vinculados a RPL se resumen en la tabla 2. Estos han descrito como uno de los mecanismos la modulación de la expresión de HLA-G de membrana y HLA-G soluble (sHLA-G)²⁶⁻³¹, mientras que otros reportes han demostrado polimorfismo en la molécula HLA-G y su receptor, que impactan en la RPL³²⁻³⁴.

Modulación en la expresión de antígeno leucocitario humano G

Varios estudios integraron el conocimiento sobre la genética de la molécula HLA-G realizando su detección en membrana y en circulación con el objetivo de obtener una prueba pronóstica o diagnóstica para RPL.

En 1990 se identificó por primera vez la molécula HLA-G sobre las células del trofoblasto humanas cuya

Tabla 2. Investigaciones que refieren al HLA-G y su posible asociación con RPL

Autor y año	Tipo de estudio	Conclusiones
Kovats et al., 1990 ¹⁷	Estudio observacional/descriptivo: se realizaron líneas celulares <i>in vitro</i> de coriocarcinoma para la detección de HLA-G en trofoblasto	Demuestra la expresión de HLA-G en trofoblastos, identificando que esta molécula está involucrada en la interacción materno-fetal De acuerdo con sus observaciones, determina que esta molécula puede estudiarse de manera cualitativa y cuantitativa en ciertas complicaciones como la infertilidad y el aborto espontáneo
Craenmehr et al., 2019 ¹⁸	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un estudio para la detección de la expresión de HLA-G en placentas a término de mujeres con antecedentes de RPL	Detectaron la expresión de HLA-G en tejido placentario mediante procedimientos inmunohistoquímicos, demostrando que las mujeres con antecedentes de RPL tienen una predisposición genética a niveles más bajos de HLA-G en placenta Esto sugiere que el embarazo exitoso se debe a una alta expresión fetal de HLA-G durante la gestación
Hunt et al., 2000 ¹⁹	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un análisis de sHLA-G en mujeres embarazadas y no embarazadas utilizando la técnica de ELISA	Demostaron que el sHLA-G estaba presente en todas las etapas de gestación. Identificando que los niveles de sHLA-G eran significativamente más altos en mujeres embarazadas en comparación con las mujeres no embarazadas, mientras que en cordón umbilical no hubo sHLA-G detectable
Alegre et al., 2007 ²⁰	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un análisis de sHLA-G en mujeres embarazadas y mujeres con antecedentes de aborto espontáneo utilizando la técnica de ELISA	Se identificó que las concentraciones de sHLA-G fueron significativamente mayores en mujeres embarazadas, comparándolas durante los tres trimestres del embarazo También encontraron que en las mujeres con antecedentes de abortos espontáneos, la concentración plasmática de sHLA-G fue inferior, en comparación con mujeres que no tuvieron un aborto previo
Zidi et al., 2016 ²¹	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un análisis de sHLA-G en mujeres no embarazadas con antecedentes de un aborto espontáneo y mujeres con RPL utilizando la técnica de ELISA	Se encontraron niveles más bajos de sHLA-G en mujeres con antecedentes de aborto espontáneo en comparación con las mujeres embarazadas sanas. Se identificaron niveles más bajos de sHLA-G en las pacientes con RPL en comparación con las mujeres con un solo aborto espontáneo
Sabbagh et al., 2014 ²²	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un análisis de la variación en la secuencia de nucleótidos de la molécula HLA-G 3'UTR mediante PCR	Observaron un alta diversidad de haplotipos HLA-G 3'UTR, teniendo tres principales (UTR-1,2,3) entre todas las poblaciones humanas estudiadas, identificando INDEL 14pb como variante polimórfica más frecuente.
Harrison et al., 1993 ²³	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un análisis de la molécula HLA-G mediante reacción de PCR para la identificación de polimorfismos	Se alinearon las secuencias de ADN de HLA-G identificando una inserción de 1pb (T) y una eliminación de 14pb (ATTGTTCATGCCT) en el exón 8. De las 9 secuencias, 2 tenían la inserción y 5 tenían la eliminación.
Monti et al., 2019 ²⁴	Estudio observacional/descriptivo: se realizó un metaanálisis de artículos relacionados con la asociación del polimorfismo INDEL 14pb con RPL en mujeres europeas	Se analizaron 10 estudios, en donde demuestran una prevalencia mayor al genotipo INDEL 14pb en pacientes con RPL, en comparación con las que no tienen RPL, en mujeres europeas
Rebmann et al., 2001 ²⁵	Estudio observacional/descriptivo: se realizó una correlación entre el genotipo de HLA-G y su concentración plasmática (sHLA-G)	Este estudio describe que las concentraciones plasmáticas de sHLA-G están influenciadas por algunos alelos HLA-G Los alelos G*01013 y G*0105N revelaron niveles plasmáticos de sHLA-G bajos Esto sugiere que los factores genéticos relacionados con el polimorfismo HLA-G predisponen efectos funcionales en la respuesta inmunitaria durante la gestación

HLA-G: antígeno leucocitario humano G; sHLA-G: antígeno leucocitario humano G soluble; RPL: pérdida gestacional recurrente; ELISA: ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; 3'UTR: región no traducida tres prima.

expresión fue mayor en el primer trimestre de la gestación; eso apoyó a las investigaciones posteriores para demostrar que el HLA-G es indispensable para el estado de inmunotolerancia hacia el embrión y su implantación en la cavidad uterina¹⁷.

Dado que el nivel de expresión de HLA-G puede depender del estado de diferenciación del trofoblasto, un estudio sugiere que el HLA-G en la placenta desempeña un papel en la inducción de la tolerancia inmunitaria en la interfaz feto-materna, al funcionar como un ligando inhibidor restringido por los trofoblastos de las células inmunitarias maternas¹⁸.

Además se ha descrito que sus valores varían ampliamente entre individuos, así como en los diferentes trimestres del embarazo, y también se ven afectados con diferentes patologías crónicas o con el uso de algunos medicamentos³⁵.

Respecto a la sHLA-G, se conoce que las células inmunitarias maternas, como los monocitos y los macrófagos, también pueden producir y secretar sHLA-G³⁶, por lo tanto se pueden medir los niveles en el plasma y el suero. Los estudios realizados en ese campo indican que los niveles en la sangre en las mujeres embarazadas aumentan en comparación con las mujeres no embarazadas¹⁹.

Otros trabajos han demostrado que durante la gestación los niveles sHLA-G son estables²⁰. También se realizó una comparación entre los niveles de sHLA-G en pacientes embarazadas sanas y en pacientes que presentaron RPL, dando como resultado una disminución de la molécula soluble en estas últimas pacientes^{20,21}.

Polimorfismo HLA-G

Los reportes sugieren que los polimorfismos pueden tener impacto en la expresión de HLA-G y los niveles sanguíneos de sHLA-G, aunque aún no se ha demostrado en población mexicana. Los niveles de HLA-G se asocian con genotipos específicos, por lo que algunos investigadores tratan de correlacionar los polimorfismos de HLA-G con la susceptibilidad a RPL.

Se ha analizado con precisión el locus de HLA-G, y se ha detectado variabilidad en las regiones reguladoras, por ejemplo en 3' UTR²². Además se ha identificado un polimorfismo ubicado en el exón 8, que se asocia a la estabilidad del ARNm, el cual es una inserción/delección (INS/DEL) de 14 pares de bases²³. Siendo este el polimorfismo más estudiado del locus HLA-G, en el que la eliminación de un segmento de 14

nucleótidos se asocia a menor expresión de HLA-G y sHLA-G.

Un metaanálisis reciente en población europea reportó asociación de este polimorfismo y RPL²⁴.

Otro estudio informó que el genotipo HLA-G influye en la cantidad de sHLA-G en circulación. El estudio se realizó en pacientes sanas y concluyó que algunos alelos estaban asociados con niveles bajos de sHLA-G²⁵.

En conjunto, estos estudios nos han conducido a preguntar: ¿el polimorfismo (INS/DEL) de 14 pares de bases de la molécula HLA-G está presente en población mexicana con antecedentes de RPL? y ¿está asociado a una disminución de los niveles de sHLA-G? Estudios en progreso con nuestro grupo de trabajo podrán dar respuesta a dichas cuestiones.

Conclusiones

Los datos bibliográficos indican que la molécula HLA-G tiene una función importante en el establecimiento de la tolerancia inmunitaria durante la gestación. Es expresada por las células del trofoblasto, durante la implantación del feto, por lo que la expresión génica y proteica deben mantenerse de acuerdo con las semanas de gestación para que pueda progresar el embarazo.

Las investigaciones revisadas sostienen que en la RPL existe una disminución en la expresión de la molécula HLA-G de membrana y soluble, siendo una probable causa de esta patología.

Se aprecian pocos artículos de investigación recientes sobre la asociación que tiene la molécula HLA-G y la RPL, así como los mecanismos por los cuales existe esta pérdida. Esto genera interés para mayor investigación y publicaciones sobre este tema.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) y a la Escuela Superior de Medicina (ESM).

Financiamiento

El trabajo fue financiado por el Instituto Politécnico Nacional (proyecto SIP 20242126) y por el Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) con el número de CVU: 1310241.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Punt J, Sharon AS, Jones PP, Owen JA. Immunology. Nueva York, NY: McGraw-Hill; 2020.
- Le Bouteiller P, Lenfant F. Antigen-presenting function(s) of the non-classical HLA-E, -F and -G class I molecules: the beginning of a story. *Res Immunol*. 1996;147(5):301-13.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10.^a ed. Elsevier; 2022.
- Pavon L, Jiménez C, Garcés ME. Inmunología molecular, celular y traslacional. 2.^a ed. Barcelona, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
- Zhang X, Wei H. Role of decidual natural killer cells in human pregnancy and related pregnancy complications. *Front Immunol*. 2021;12:728291.
- Zhuang B, Shang J, Yao Y. HLA-G: an important mediator of maternal-fetal immune-tolerance. *Front Immunol*. 2021;12:744324.
- Xu X, Zhou Y, Wei H. Roles of HLA-G in the maternal-fetal immune microenvironment. *Front Immunol*. 2020;11:592010.
- Diagnóstico y tratamiento del aborto espontáneo y manejo inicial de aborto recurrente. México: Secretaría de Salud; 2008.
- Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento del aborto espontáneo, manejo inicial de aborto recurrente. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2009.
- Mateo-Sánchez HA, Sáenz M, Hernández-Arroyo E, Rivera-Ramírez L, Mateo-Madrigal V, Mateo-Madrigal D. Pérdida recurrente del embarazo: revisión bibliográfica. *ginecol Obstet Mex*. 2016;84(8):523-34.
- ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(1):hoad002.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage [Internet]. Reino Unido: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; abril 2011. Disponible en: https://www.rcog.org.uk/media/3cbgon10/gtg_17.pdf
- Youssef A, Vermeulen N, Lashley EELO, Goddijn M, van der Hoorn MLP. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(3):497-503.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Defunciones fetales registradas en México durante 2021. Comunicado de prensa Num. 486/22. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 31 de agosto de 2022.
- Rock JA, Zacur HA. The clinical management of repeated early pregnancy wastage. *Fertil Steril*. 1983;39(2):123-40.
- Alejandro Manzur Y. Aborto recurrente. *Rev Med Clin Las Condes*. 2010;21(3):416-23.
- Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science*. 1990;248(4952):220-3.
- Craenmeyer MHC, Nederlof I, Cao M, Drabbe JMM, Spruyt-Gerritse MJ, Anholts JDH, et al. Increased HLA-G expression in term placenta of women with a history of recurrent miscarriage despite their genetic predisposition to decreased HLA-G levels. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):625.
- Hunt JS, Jadhav L, Chu W, Geraghty DE, Ober C. Soluble HLA-G circulates in maternal blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):682-8.
- Alegre E, Díaz-Lagares A, Lemaout J, López-Moratalla N, Carosella ED, González A. Maternal antigen presenting cells are a source of placental HLA-G during pregnancy: longitudinal study during pregnancy. *Hum Immunol*. 2007;68(8):661-7.
- Zidi I, Rizzo R, Bouaziz A, Laaribi AB, Zidi N, Di Luca D, et al. sHLA-G1 and HLA-G5 levels are decreased in Tunisian women with multiple abortion. *Hum Immunol*. 2016;77(4):342-5.
- Sabbagh A, Luisi P, Castelli EC, Gineau L, Courtin D, Millet J, et al. Worldwide genetic variation at the 3' untranslated region of the HLA-G gene: balancing selection influencing genetic diversity. *Genes Immun*. 2014;15(2):95-106.
- Harrison GA, Humphrey KE, Jakobsen IB, Cooper DW. A 14 bp deletion polymorphism in the HLA-G gene. *Hum Mol Genet*. 1993;2(12):2200.
- Monti M, Lupoli R, Sosa Fernandez LM, Cirillo F, Di Minno MND. Association of human leukocyte antigen-G 14 bp polymorphism with recurrent pregnancy loss in European countries: a meta-analysis of literature studies. *Fertil Steril*. 2019;112(3):577-585.e3.
- Rebmann V, van der Ven K, Pässler M, Pfeiffer K, Krebs D, Grosse-Wilde H. Association of soluble HLA-G plasma levels with HLA-G alleles: SHLA-G high and low secretor alleles. *Tissue Antigens*. 2001;57(1):15-21.
- Rivera Z, Morales FV, Godines MS, León JA. Prevalencia de las causas de pérdida gestacional recurrente en un centro médico de tercer nivel de atención. *Ginecol Obstet Mex*. 2022;90(7):559-68.
- Klitkou L, Dahl M, Hviid TVF, Djurisic S, Piosik ZM, Skovbo P, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-G during pregnancy part I: correlations between maternal soluble HLA-G at midterm, at term, and umbilical cord blood soluble HLA-G at term. *Hum Immunol*. 2015;76(4):254-9.
- M, Klitkou L, Christiansen OB, Djurisic S, Piosik ZM, Skovbo P, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-G during pregnancy part II: associations between maternal and fetal HLA-G genotypes and soluble HLA-G. *Hum Immunol*. 2015;76(4):260-71.
- Steinborn A, Varkonyi T, Scharf A, Bahlmann F, Klee A, Sohn C. Early detection of decreased soluble HLA-G levels in the maternal circulation predicts the occurrence of preeclampsia and intrauterine growth retardation during further course of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2007;57(4):277-86.
- Maddur D, Dirsipam K, Goli M, Ramana Devi V, Jahan P. Association of reduced maternal sHLA-G5 isoform levels and elevated TNF- α /IL-4 cytokine ratio with recurrent pregnancy loss: a study on South Indian women. *Scand J Immunol*. 2021;94(4):e13095.
- Gregori S, Amodio G, Quattrone F, Panina-Bordignon P. HLA-G orchestrates the early interaction of human trophoblasts with the maternal niche. *Front Immunol*. 2015;6:128.
- Persson G, Picard C, Marin G, Isgaard C, Stæhr CS, Molinari N, et al. Maternal HLA Ib polymorphisms in pregnancy Allo-immunization. *Front Immunol*. 2021;12:657217.
- Bae SC, Lee YH. Association of HLA-G polymorphisms with systemic lupus erythematosus and correlation between soluble HLA-G levels and the disease: a meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2021;80(1):96-102.
- Arnaiz-Villena A, Juárez I, Suárez-Trujillo F, López-Nares A, Vaquero C, Palacio-Gruber J, et al. HLA-G: Function, polymorphisms, and pathology. *Int J Immunogenet*. 2021;48(2):172-92.
- Krop J, van der Keur C, Kapsenberg JM, den Hollander F, van der Hoorn MLP, Heidt S, et al. Soluble HLA-G blood levels are not increased during ongoing pregnancy in women with a history of recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2022;153(103665):103665.
- Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C, Guirard V, Gourand L, Dausset J, et al. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol*. 1999;11(5):803-11.