



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores

Hospital General del Centro Médico Nacional I.M.S.S.

HLA EN HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA Y CIRROSIS  
BILIAR PRIMARIA

*L. Guadalupe*

## Tesis de Postgrado

Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

Presenta el:

**DR. RAUL BERNAL REYES**

*[Handwritten signature]*  
HOSPITAL GENERAL C.M.N.  
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

MEXICO, D. F.

1983

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INDICE

PAGS.

## PRIMERA PARTE

### INTRODUCCION

I.	GENERALIDADES .....	1
	1. Definición .....	1
	2. Mapa Cromosómico .....	1
	3. Nomenclatura .....	3
	4. Estructura Molecular .....	6
	5. Conceptos Históricos .....	6
II.	SIGNIFICACION BIOLOGICA DEL SISTEMA HLA .....	14
	1. Relación con la Respuesta Immune .....	15
	2. Asociación con Enfermedades .....	16
	- Valor Diagnóstico .....	17
	- Niveles de Asociación .....	18
	- Teorías de Asociación .....	19
	- Asociaciones más Significativas.	22
	- HLA B27, HLB B8-DRW3 .....	22
	3. Utilidad en Trasplantes .....	23
	4. Implicaciones Antropológicas .....	25
	5. Utilidad en Medicina Legal .....	25

	PÁGS.
<u>SEGUNDA PARTE</u>	
INTRODUCCION .....	28
I. OBJETIVO .....	32
II. MATERIAL Y METODOS .....	34
III. RESULTADOS .....	37
IV. CONCLUSIONES .....	45
V. COMENTARIOS .....	48
BIBLIOGRAFIA .....	50

**PRIMERA PARTE**

**CAPITULO I**  
**GENERALIDADES**

## INTRODUCCION

Hasta hace pocos años, el conocimiento y el estudio del sistema HLA, era privilegio de investigadores del más alto nivel. Sin embargo la utilidad del sistema en el trasplante de tejidos y su asociación comprobada con múltiples enfermedades, han demostrado que el sistema HLA, hoy en día interesa, o debería interesar a todos aquellos estudiosos de la patología humana. Y aún más, su importancia no solo se limita al campo de la patología, sino que se ha utilizado con éxito en otros campos de la investigación como en la Antropología para determinar corrientes migratorias de diversos grupos étnicos, y en Medicina Legal para excluir paternidad en algunos casos en conflicto.

## CAPITULO 1

### GENERALIDADES

#### 1. Definición:

Las letras HLA corresponden a lo que en inglés se dió en llamar H = Humán, L = Leukocyte, A = Serie A, y es precisamente con estas siglas con las que mejor se conoce al sistema, al cual se le ha llamado también Sistema Mayor de Histocompatibilidad, Complejo Mayor de Histocompatibilidad o Antígenos de Histocompatibilidad.

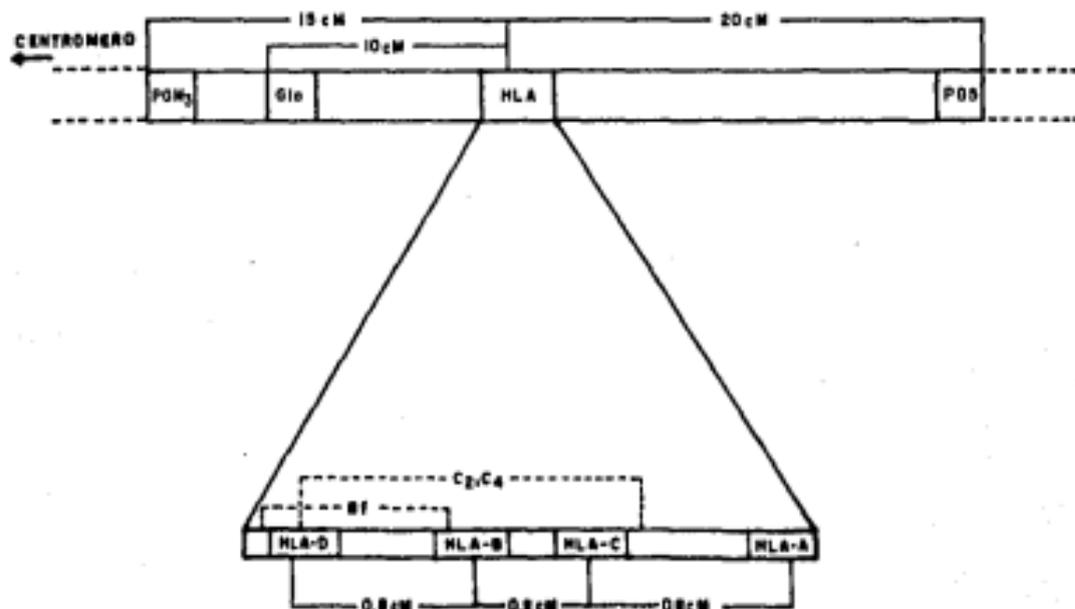
#### 2. Mapa Cromosómico:

El sistema HLA está codificado genéticamente y se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, está formado por cuatro locus, a cada uno de los cuales se le ha denominado con una letra mayúscula, a saber: D es el más cercano al centrómero, seguido del B, C y A respectivamente (figura 1). Dentro del locus D y con técnicas celulares se han encontrado 12 alelos, y con técnicas serológicas 10, cuando se utilizan técnicas serológicas se les denomina antígenos DR (D Related). En el locus A existen 20 alelos, en el locus B son 40 y en el locus C son ocho.

Se encuentran además dentro del sistema HLA los genes que determinan los factores C2 y C4 de la vía clásica del complemento, así como el factor Bf de la vía alterna.

Por otra parte, tal como se ha observado en otras especies animales,

### MAPA CROMOSOMICO DE LA REGION HLA



cM = CENTIMORBAN    PGM = FOSFOLUCOMUTASA 3    Glc = GLICOLASA    PDS = PEPBINOGENO URINARIO 5  
 C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, Bf = FACTORES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO.

FIGURA 1

se presume la existencia de los antígenos Ir en el sistema HLA del humano, los cuales bien podrían corresponder a los llamados antígenos DR, que mediante técnicas serológicas (cultivo linfocitario mixto) han sido identificados y serían estos los encargados de determinar la capacidad de la respuesta humoral y celular frente a diversos antígenos. Sin embargo esto no ha sido plenamente demostrado y por ahora queda en el campo de las hipótesis, aunque con una importancia potencialmente significativa. Estos hechos altamente significativos, serán analizados en detalle cuando se revise la relación del sistema HLA con la respuesta inmune.

### 3. Nomenclatura:

A nivel mundial se han realizado varias sesiones de trabajo, a las cuales se les ha denominado talleres y se les ha numerado en forma progresiva, en estas reuniones se pretende analizar y actualizar los conocimientos y unificar criterios en cuanto a la investigación del sistema HLA se refiere. Una de las aportaciones fundamentales que de estas reuniones ha surgido, es la nomenclatura de acuerdo a la cual se denominan a los diferentes antígenos, y la cual se explica en la siguiente forma: HLA se refiere al sistema del que se hace mención, A, B, C o D se refieren al locus señalado, w se antepone al número 1, 2, 3, 4, 5, etc. del antígeno, e indica una especificidad provisional, que deberá ser ratificada en el taller próximo (cuadro 1).

CUADRO 1  
NOMENCLATURA ACTUAL DEL SISTEMA HLA

HLA	A, B, C, D, ETC.	M	1, 2, 3, ETC.
DESIGNACIÓN DE LA REGION O SISTEMA	SÍMBOLO DEL LOCUS	SÍMBOLO PARA INDICAR UNA ESPECIFICIDAD PROVISIONAL	NÚMERO PARA INDICAR LAS ESPECIFICIDADES PERTENECIENTES A CADA LOCUS

Es necesario definir dos conceptos que frecuentemente se utilizan cuando se habla del sistema HLA, estos son Haplotipo y Desequilibrio de Enlace:

- Haplotipo:

Conjunto de genes pertenecientes a un sistema, que se heredan en un mismo cromosoma, de tal forma que cada individuo posee dos haplotipos, el paterno y el materno, y las posibilidades de entrecruzamiento se ilustran en la figura 2.

- Desequilibrio de Enlace:

Se dice que ocurre un desequilibrio de enlace cuando algunos alelos de los diferentes locus se transmiten juntos, con una frecuencia mayor a la que correspondería al azar (cuadro 2).

CUADRO 2  
DESEQUILIBRIOS DE ENLACE DE MAYOR INTERES

HLA - A1, B8, DR3

HLA - A2, B12, DR7

HLA - A3, B7

HLA - A3, B14

HLA - B3, Cw4, DR1

## TRANSMISION GENETICA DEL SISTEMA HLA

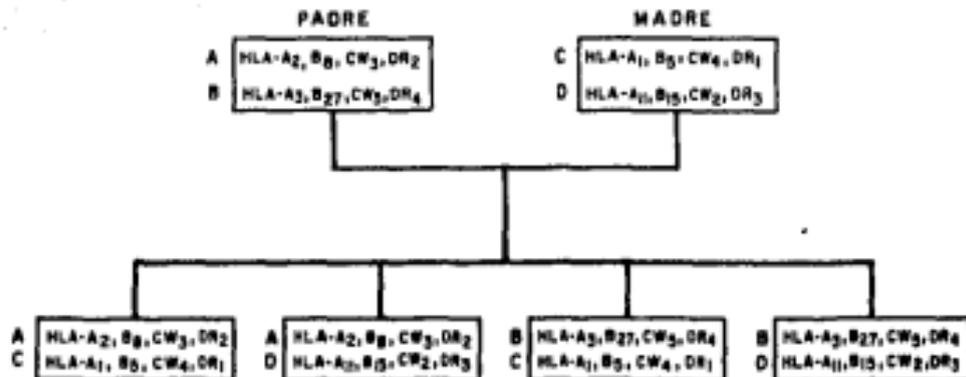


FIGURA 2.- SE EXPRESAN LAS CUATRO UNICAS COMBINACIONES HAPLOTIPICAS EN UNA FAMILIA

Este fenómeno de alguna manera reduce la heterogenicidad del sistema en la población general. Debe señalarse que se ha observado la asociación franca entre determinados desequilibrios de enlace y algunas de las enfermedades; como ejemplo de lo anterior en el cuadro 3 se enumeran algunas de las enfermedades que se han asociado en mayor o menor grado con el desequilibrio de enlace establecido entre BB y DR3.

#### 4. Estructura Molecular:

La molécula HLA se encuentra en la membrana de todas las células nucleadas del organismo humano, y está formada por dos cadenas polipeptídicas, una pequeña que es común a todos los alelos de los locus A, B y C, y se denomina beta-2-microglobulina y otra de mayor tamaño, la cual es distinta para cada uno de los diferentes antígenos. En tanto en los antígenos DR ambas cadenas polipeptídicas son diferentes para cada alelo, y además los antígenos DR se encuentran solamente en los linfocitos B, macrófagos, células epidérmicas, células endoteliales y espermatozoides.

#### 5. Conceptos Históricos:

Desde el año de 1950 el grupo de Snell tenía ya un concepto detallado del sistema H-2 de ratón, el cual se sabía era el sistema de histocompatibilidad en esa especie. A partir de entonces se buscó en el humano un sistema equivalente, tratando de encontrar así una disminución de los fenómenos de rechazo en el trasplante de tejidos.

CUADRO 3

PRINCIPALES ENFERMEDADES  
ASOCIADAS CON HLAB<sub>5</sub>, DR3

MIASTENIA GRAVIS

SINDROME DE SJOGREN

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

HEPATITIS CRONICA ACTIVA

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

DERMATITIS HERPETIFORME

TIROIDITIS DE HASHIMOTO

ENFERMEDAD DE ADDISON

ENFERMEDAD CELIACA

DIABETES TIPO I

LEPRA TUBERCULOIDE

HERPES LABIAL RECURRENTE

TUBERCULOSIS

FIEBRE DEL HENO

ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW

Inicialmente se utilizaron varias técnicas, entre ellas: leucoaglutinación sobre linfocitos, fijación de complemento en plaquetas y citotoxicidad de linfocitos. Esta última es la que en la actualidad se utiliza en la mayoría de los laboratorios y consiste en aislar los linfocitos de la sangre periférica mediante centrifugación, después se coloca el sedimento sobre una capa de lypque-Ficoll separándose así los linfocitos que quedan en la superficie, de los eritrocitos y granulocitos que pasan a través de dicha capa. Se utiliza suero de conejo como fuente de complemento, el cual actúa sobre los linfocitos "blanco" y destruye su membrana. La lesión de la membrana puede identificarse por cualquiera de las siguientes técnicas: tinción de células muertas con azul de tripano, aparición de contraste de fases de las células muertas y vivas en presencia de eosina, pérdida de la marca fluorescente retenida por células vivas, o "escurrimiento" de  $Cr^{51}$  de las células lesionadas.

La técnica de citotoxicidad de linfocitos ha sido útil en el estudio de los locus A, B, C y D, sin embargo en este último ha sido posible desarrollar la llamada técnica de Cultivo Linfocitario Mixto (CLM), mediante la cual se han identificado otros antígenos denominados DR, y la cual consiste en enfrentar los linfocitos de dos individuos, a una de las dos poblaciones de linfocitos se le irradia con 4000 rads, o bien se les agrega mitomicina con objeto de inhibir la mitosis; se cultivan así ambas poblaciones en forma conjunta durante 5 días, añadiéndose al 6o. día timidina tritiada, en estas condiciones la población no tratada proliferará en caso de no identidad con las células estimulantes.

El grado de incompatibilidad se evalúa de acuerdo a la proliferación, la cual se mide a través de la captación de timidina.

En el año de 1964 varios investigadores coincidieron en que era imperativa una reunión a nivel internacional para unificar criterios, y actualizar los conocimientos que hasta entonces se tenían del sistema HLA. Fue así como nació el primer taller, promovido entre otros por D. B. Amos. Desde entonces se han realizado varias reuniones de trabajo y tradicionalmente después de cada una se han publicado los trabajos presentados en ellas, así como los acuerdos tomados en los libros intitulados Histocompatibility Testing.

En el primer taller se estableció ya claramente una serie de antisueños definidores de antígenos de histocompatibilidad. En el segundo taller celebrado en 1965 se definieron los primeros antígenos de histocompatibilidad. En 1967 en Turín se llevó a cabo la tercera reunión, en la que se reconoció al HLA como el principal sistema de histocompatibilidad en el humano, ahí mismo se decidió darle precisamente el nombre de HLA, cuyo significado ya hemos explicado. Además se reconoció que estaba formado por dos locus, el A y el B. Fue en este mismo año cuando por vez primera se asoció al sistema HLA con alguna enfermedad, siendo el Dr. Amiel quien describió la asociación entre HLA A5 y Enfermedad de Hodgkin. Paradójicamente estudios posteriores no han podido confirmar la asociación mencionada.

En 1970 en Los Angeles aumentó el número de antígenos de 6 a 20, y se introdujo la práctica de agregar la letra w, que corresponde a taller, a aquellos antígenos que son aceptados en forma provisional; también

se hizo mención, a la frecuencia de asociación mayor que la esperada, entre algunos antígenos de uno y otro locus, a dicho fenómeno como ya hemos mencionado se le denominó Desequilibrio de Enlace.

El quinto taller se realizó en 1972, en el se reconoció la existencia de un tercer locus, al cual se le asignó la letra C, y de esta forma el número de antígenos aumentó a 31. También se hizo aparente la importancia del sistema en la genética de poblaciones, pues se demostró el predominio de diferentes antígenos, en diversos grupos de población estudiados.

En 1975, durante la sexta reunión, se aceptó un cuarto locus, el D, y así el número de antígenos llegó a 51; se hicieron además algunas modificaciones a la nomenclatura de los locus A y B, las cuales rigen hasta la actualidad.

En 1977, se reconocieron algunos antígenos que pasaron de provisionales a definitivos, y se aceptaron 19 nuevos antígenos provisionales, correspondientes a los locus B, C y D.

En 1980 nuevamente en Los Angeles, se llevó a cabo el octavo taller y en él se reconoció la existencia del locus DR, dependiente del locus D, los cuales mediante el uso de técnicas diferentes han logrado separarse. Al locus DR se le reconocen hasta el momento 10 antígenos. Recientemente se ha mencionado que posiblemente los antígenos DR corresponden a lo que en el sistema H-2 del ratón se ha reconocido como los antígenos Ir, los cuales se sabe se encargan de la respuesta inmune. Este concepto será analizado en detalle en el capítulo referente a la

relación del sistema HLA con la Respuesta Inmune.

En el cuadro 4 se exponen todos los antígenos reconocidos hasta el año de 1980.

Cuadro 4

ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD RECONOCIDOS EN EL 2o. TALLER DE HISTOCOMPATIBILIDAD  
(LOS ANGELES, 1980)

HLA-A	HLA-B		HLA-C	HLA-D	HLA-DQ
HLA-A1	HLA-B5	HLA-B*04(12)	HLA-C*1	HLA-D*1	HLA-DQ1
HLA-A2	HLA-B7	HLA-B*05(12)	HLA-C*2	HLA-D*2	HLA-DQ2
HLA-A3	HLA-B8	HLA-B*06	HLA-C*3	HLA-D*3	HLA-DQ3
HLA-A9	HLA-B12	HLA-B*07	HLA-C*4	HLA-D*4	HLA-DQ4
HLA-A10	HLA-B13	HLA-B*08	HLA-C*5	HLA-D*5	HLA-DQ5
HLA-A11	HLA-B14	HLA-B*09(w21)	HLA-C*6	HLA-D*6	HLA-DQ6
HLA-B*19	HLA-B15	HLA-B*10(w21)	HLA-C*7	HLA-D*7	HLA-DQ7
HLA-B*23(9)	HLA-B16	HLA-B*11(5)	HLA-C*8	HLA-D*8	HLA-DQ8
HLA-B*24(9)	HLA-B17	HLA-B*12(5)		HLA-D*9	HLA-DQ9
HLA-A25(10)	HLA-B18	HLA-B*13		HLA-D*10	HLA-DQ10
HLA-A26(10)	HLA-B*21	HLA-B*14(w22)		HLA-D*11	
HLA-A28	HLA-B*22	HLA-B*15(w22)			
HLA-A29	HLA-B*27	HLA-B*16(w22)			
HLA-B*30	HLA-B*35	HLA-B*17(17)			
HLA-B*31	HLA-B*37	HLA-B*18(17)			
HLA-B*32	HLA-B*38(w16)	HLA-B*19			
HLA-B*33	HLA-B*39(w16)	HLA-B*20(40)			
HLA-B*34	HLA-B*40	HLA-B*21(40)			
HLA-B*36	HLA-B*41	HLA-B*22(15)			
HLA-B*43	HLA-B*42	HLA-B*23(15)			
		HLA-B*4			
		HLA-B*6			

**CAPITULO II**  
**SIGNIFICACION BIOLÓGICA**  
**DEL SISTEMA HLA**

## CAPITULO II

### SIGNIFICACION BIOLÓGICA DEL SISTEMA HLA

Aún cuando en un principio el sistema HLA fue estudiado en relación a las posibilidades de rechazo en el trasplante de tejidos y a pesar de que aún en su denominación se utiliza el término HISTOCOMPATIBILIDAD, no es esta precisamente su mayor significancia, sino que se ha logrado establecer que su mayor importancia radica en que sirve como mediador en la intercomunicación de unas células con otras, logrando así una mejor cooperación y re conocimiento intercelular; y ha sido el hombre quien lo ha convertido en sistema de histocompatibilidad, pues es el trasplante de tejidos un método terapéutico creado y ejercitado por el hombre y su tecnología.

Un concepto básico para entender la significancia biológica del sistema es la "universalidad" del mismo, término que se refiere a que dicho sistema se encuentra en todas las células del organismo, de todas las especies estudiadas hasta ahora.

A continuación se enumeran y posteriormente se analizarán, cada uno de los aspectos biológicos más significativos del sistema HLA:

- 1) Relación con la respuesta inmune.
- 2) Asociación con enfermedades.
- 3) Utilidad en trasplantes.
- 4) Implicaciones antropológicas.
- 5) Utilidad en Medicina Legal.

1) Relación con la respuesta inmune.

Las células del organismo no pueden cooperar entre sí, si no se reconocen, y para reconocerse se sirven del sistema HLA, de ahí la importancia del sistema en la respuesta inmune, en todas y cada una de sus fases, fundamentalmente en la relación existente entre linfocitos T y linfocitos B, sin la cual no se llevaría a cabo la formación de anticuerpos.

De una manera muy simplista, puede decirse que cuando una sustancia extraña proveniente del exterior, se une a los antígenos A, B o C, se forma un complejo entre el linfocito T, el antígeno A, B o C y el antígeno foráneo, cuyo resultado sería una macromolécula que activaría a otros linfocitos T encargados de la inmunidad celular. Por otra parte cuando la sustancia extraña se une a los antígenos DR de los linfocitos B, el complejo formado, activará a los linfocitos T colaboradores, que a su vez estimularán a los linfocitos B encargados de la producción de anticuerpos.

Como se señaló previamente, tanto en el interior de la región HLA del cromosoma 6, como por fuera de ella, pero muy cercanos, se encuentran genes que controlan los factores del sistema del complemento, que como es bien sabido, es un sistema amplificador de la respuesta inmune, y es indispensable para la lisis de muchos microorganismos infectantes.

- Antígenos Ir:

Tal y como señalamos con anterioridad, en el ratón y otras especies animales se han localizado los llamados genes Ir, los cuales se sabe

que de una forma específica, determinan la capacidad de la respuesta humoral y celular, frente a diversos antígenos foráneos. Estos genes se expresan probablemente a través de receptores para antígeno.

Ante la gran similitud que existe entre el sistema HLA del hombre, y el de otras especies animales, se ha supuesto que al igual que en estos últimos, en el hombre pueden existir también genes específicos de la respuesta inmune (Ir). Y si bien esto no ha sido plenamente confirmado hasta el momento actual, hay algunos autores que sugieren que los antígenos DR de los linfocitos B, probablemente son análogos a los antígenos Ia encargados de la respuesta inmune, los cuales se encuentran precisamente en la región Ir del sistema HLA del ratón.

Todos los argumentos comentados en este inciso, dan pie, para considerar a la región HLA, como un elemento de fundamental importancia en el sistema inmunológico del organismo.

## 2. Asociación con enfermedades.

Desde la publicación de Amel, en 1967, en que asociaba al HLA A5 y enfermedad de Hodgkin, y aún en la actualidad, muchos clínicos han visto la relación entre HLA y enfermedades, con cierto grado de confusión y escepticismo. La confusión obedece a la poca difusión que se tiene en las escuelas de medicina, y aún a nivel hospitalario, del sistema HLA, y de la inmunología y genética en general; y por otra parte a la gran cantidad de enfermedades que se han asociado con los diferentes antígenos de histocompatibilidad, las cuales en la actualidad llegan a ser alrededor de 110; considerándose como asociaciones significativas solo a

quellas en las que se obtiene una  $P < 0.004$ , o bien una  $P$  corregida de 0.01 con respecto al grupo control.

El escepticismo se ha generado porque tradicionalmente se ha considerado que la mayoría de las asociaciones, no aportaban un mayor conocimiento de la enfermedad, y por otro lado no significaban ningún valor diagnóstico.

El perfeccionamiento de las técnicas de investigación, y un mejor análisis de las asociaciones, ha venido a desmentir ambas versiones, pues mediante el estudio del sistema HLA y su asociación con diferentes padecimientos, se ha logrado obtener un mejor conocimiento de muchas enfermedades, sobre todo aquellas, en las cuales ahora sabemos que tienen componentes inmunológicos determinados genéticamente en su fisiopatología, y que antaño se les consideraba como secundarias a un factor desconocido, a un factor ambiental, o bien en el mejor de los casos, a un "factor hereditario", sin que se pudiese especificar más.

- Valor diagnóstico:

A medida que se avanza en el estudio y conocimiento del sistema HLA y las enfermedades, crece el número de asociaciones significativas, y con ello las posibilidades de la utilidad diagnóstica de los antígenos en relación a diferentes enfermedades.

Existen varias asociaciones que en mayor o menor grado son de utilidad diagnóstica, y el mejor ejemplo de esta utilidad en el diagnóstico de una enfermedad, es la relación existente entre el HLA B27 y la Espondilitis Anquilosante. En este caso el antígeno se encuentra en

La inmensa mayoría de los pacientes con dicha enfermedad, y escasamente se encuentra positivo en la población sana.

En grado de menor significancia están otras asociaciones, y para un mejor análisis de ellas se han dividido en diversos niveles de asociación.

- Niveles de asociación:

Existen tres diferentes niveles de asociación entre el sistema HLA y algunas enfermedades, de acuerdo a la frecuencia con que tales asociaciones se consignan en la literatura mundial.

El primer nivel se refiere a aquellas enfermedades que prácticamente siempre se asocian con un antígeno determinado, un ejemplo claro de este tipo, como ya se mencionó antes, es la Espondilitis Anquilosante y el HLA B27, el cual se encuentra en el 90% de los enfermos, y apenas en un 6% de la población sana. Con menor significancia en este mismo nivel se encuentra la Dermatitis Herpetiforme y el HLA DRw3, con positividad del antígeno en los enfermos de un 90%, y en los sujetos controles en un 1%.

El segundo nivel incluye aquellas asociaciones reportadas, en las cuales, un buen porcentaje de los pacientes afectados por la enfermedad no presentan el supuesto antígeno invocado en la mayoría de ellos. La lista de los casos en este segundo nivel es muy extensa, pues la mayoría de las asociaciones descritas se encuentran en esta fase. Solo para ilustrar con algunos ejemplos este nivel, citaremos las asociaciones consignadas entre el HLA DRw3 con enfermedad celia

ca, glomerulonefritis membranosa, Hepatitis Crónica Activa, Diabetes Mellitus tipo 1, Cirrosis Biliar Primaria; el HLA A3 y la Hemocromatosis Ideopática; el HLA Dw2 y la Esclerosis Múltiple, los porcentajes en la población enferma y en la población considerada como control, se ilustran en el cuadro 5.

En el tercer nivel de asociación se encuentran aquellas descritas en pequeños grupos de pacientes, o bien aquellas en las que los diferentes reportes bibliográficos han aportado datos contradictorios, en este caso, también la lista es numerosa, aunque menos significativa.

- Teorías de asociación:

Las teorías actuales de asociación, tratan de aclarar si son los antígenos HLA los causantes de la enfermedad, o bien si son genes situados en la vecindad de los mismos, los verdaderamente responsables del desarrollo de algún padecimiento.

Ninguna de las teorías enunciadas a continuación ha sido plenamente comprobada, sin embargo es imperativo señalarlas, dada la importancia del fenómeno que pretenden explicar.

En primer lugar analizaremos aquellas teorías que comprometen directamente a los antígenos HLA:

La primera de estas teorías sugiere que los antígenos HLA sean o funcionen como receptores virales; la segunda establece que los antígenos son muy semejantes en su estructura a organismos patógenos, y de esta forma, el huésped al ser infectado por alguno de estos agentes

CUADRO 5

ASOCIACIONES MAS SIGNIFICATIVAS ENTRE  
HLA Y ENFERMEDADES

ENFERMEDAD	ANTIGENO	ENFERMOS	NORMALES
ESFONDILITIS ANQUILOSANTE	B27	90%	6%
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA	DRw3	85%	19%
<u>HEPATITIS CRONICA ACTIVA</u>	DRw3	78%	19%
DERMATITIS HERPETIFORME	DRw3	90%	19%
<u>ENFERMEDAD CELIACA</u>	DR23	85%	19%
HEMOCROMATOSIS IDEOPATICA	A3	75%	20%

patógenos, estaría imposibilitado para reconocerlos como extraños, y por lo tanto, a pesar de ser detectados, no se llevaría a cabo su eliminación por los diferentes mecanismos de defensa, con el consecuente desarrollo de la enfermedad; y la tercera de estas teorías supone que los antígenos HLA poseen estructuras semejantes a los receptores hormonales u otros elementos, mediante los cuales se establecen fenómenos de competencia, con el consecuente déficit en la acción hormonal que esta competencia establece, al ser captadas las hormonas por los receptores de los antígenos, y en menor cantidad de la esperada, por los receptores hormonales habituales.

Otro grupo de teorías postula mecanismos que implican genes ligados a los genes HLA, y aquí se hace mención fundamentalmente a los ya comentados genes de la respuesta inmune (Ir), los genes de los factores del complemento, los genes de las enzimas y los genes para hormonas.

Hemos mencionado ya, que los genes del locus DR pueden ser o estar situados muy cerca de los genes de la respuesta inmune, de ahí que estos genes pueden tener un papel muy importante en las enfermedades asociadas al locus DR, pues si consideramos al sistema inmunológico, como un sistema regulado por células colaboradoras y supresoras que mantienen un equilibrio determinado precisamente por estos genes de la respuesta inmune, es fácil comprender entonces que al existir un trastorno en estos genes, se originará un déficit inmunológico o bien se desarrollarán las llamadas enfermedades autoinmunes.

- Asociaciones más significativas entre HLA y enfermedades:

El HLA B27 y el desequilibrio de enlace formado por HLA B8-DRw3 son de los que más frecuentemente se han encontrado asociados con diver sos padecimientos, brevemente haremos mención de cada uno de ellos.

- HLA B27:

Existen tres grupos de enfermedades asociadas a este antígeno, el primero está representado por la Espondilitis Anquilosante, la En medad de Reiter y la Diveitis; en el segundo grupo se encuentran al gunas enfermedades relacionadas con el metabolismo del Calcio y el Fósforo, como la litiasis renal con elevada excreción de calcio y la Hiperostosis Anquilosante; y en el tercer grupo están algunas enfermedades relacionadas con la efectividad de la respuesta imu ne, como la Artritis Séptica por Gonococo, Meningococo, Shigella, Salmonella y Yersinia, o bien la Artritis Postvacunación Rubedilica.

- HLA B8-DRw3:

Aunque inicialmente se consideraba el HLA B8 como el antígeno más frecuentemente asociado a varias enfermedades debidas a reconocidos trastornos inmunológicos, a partir del descubrimiento del locus D-DR, se ha visto que es en realidad el DR el responsable directo de dichas asociaciones, y la presencia del HLA B8 se ha explicado por un reconocido Desequilibrio de Enlace entre ambos antígenos. A medida que se avance en el estudio del locus D-DR, seguramente que aumentará el número de enfermedades asociadas a él, y quizás algunas otras de las que hasta la actualidad se consideraran ligadas al HLA B8 pasarán a ser exclusivas del locus D-DR.

En el cuadro 3 se enumeran algunas de las principales enfermedades relacionadas con los antígenos HLA BB-DRw3. Estas se dividen en dos grupos, de los cuales el primero se integra por enfermedades de re conocida etiología autoinmune, o bien algunas otras en las cuales sin llegar tan lejos, se ha invocado que en algunas de ellas pueden presentarse fenómenos de autoinmunidad; y el segundo grupo es tá constituido por enfermedades de tipo infeccioso o alérgico, en las cuales evidentemente el sistema inmunológico desempeña una fun ción importante.

La gran mayoría de las enfermedades que se han asociado con los an tígenos HLA BB-DRw3, tienen una clara relación con la respuesta in mune, hecho que refuerza la idea de que los antígenos del locus DR son equivalentes o bien están muy cercanos a los genes de la res puesta inmune.

### 3. Utilidad en trasplantes.

Evidentemente la utilidad en el trasplante de tejidos ha sido la mayor aplicación del sistema HLA, y es indudable que este sistema es el más importante en cuanto a histocompatibilidad se refiere, sin embargo no es el único, de ahí que aún en casos de trasplantes de órganos entre sujetos HLA idénticos, sea necesario el uso de medicamentos inmunosupresores, pues a largo plazo pueden presentarse fenómenos de rechazo, los cuales estarán condicionados por otros sistemas "menores" de histocompatibilidad. Para darnos una mejor idea al respecto, podemos men cionar que en el ratón que es una de las especies en quien más se ha estudiado la histocompatibilidad, existen identificados hasta el momen

to 13 sistemas diferentes de histocompatibilidad, siendo claro, el HLA el más importante de ellos.

En los humanos, el trasplante de riñón es donde ha encontrado su mayor aplicación la tipificación del HLA, y diversos autores aseguran una supervivencia mayor del 90%, hasta por 10 años, en aquellos receptores que tienen HLA idéntico al del donador. Las posibilidades de tolerancia al órgano, se reducen a medida que existen mayores diferencias entre los sistemas HLA del donador y del receptor.

En el trasplante de riñón proveniente de cadáver, existe controversia, pues mientras los autores europeos insisten en que debe procurarse una mayor afinidad del sistema HLA entre donador y receptor, los norteamericanos no conceden tanta importancia a tal hecho; pero en diversas publicaciones se ha demostrado poca o nula correlación entre la afinidad del HLA y la supervivencia de los tejidos. Hasta el momento continúan apareciendo trabajos diversos en uno y otro sentido, y seguramente en las próximas reuniones a nivel internacional, podrá llegarse a un acuerdo razonable al respecto.

En el trasplante de médula ósea también se ha comprobado la utilidad de la tipificación previa del sistema HLA entre donador y receptor, ya que se trata de un tejido que involucra gran cantidad de células inmunocompetentes; y obviamente a menor afinidad del sistema HLA entre uno y otro sujeto, existe mayor riesgo de rechazo del tejido trasplantado, o bien, por las características del tejido trasplantado, este puede llegar a funcionar directamente contra el huésped.

Recientemente se ha mencionado también la utilidad del sistema HLA en la transfusión de plaquetas y sangre total, sobre todo en aquellos enfermos en quienes por una u otra razón cursan con estados de inmunodeficiencia grave.

#### 4. Implicaciones antropológicas.

La determinación del sistema HLA ha significado una gran utilidad en la investigación antropológica, pues la frecuencia de ciertos antígenos HLA, es notablemente diferente en diversos grupos étnicos. Así tenemos que por ejemplo el HLA A1, predomina en la población caucásica y su presencia en la raza negra y oriental es excepcional y puede interpretarse como mezcla racial; el HLA Aw43 se ha encontrado exclusivamente en algunas tribus africanas; y el HLA Bw46 se ha reportado únicamente en chinos.

De tal forma que en poblaciones geográficamente aisladas, pueden determinarse, mediante la tipificación del HLA, las diversas corrientes migratorias, durante la historia de tales grupos humanos.

#### 5. Utilidad en Medicina Legal.

La determinación de HLA también ha encontrado utilidad en el área de la Medicina Legal, específicamente como prueba de paternidad. La combinación de los distintos antígenos hace que la población sea extraordinariamente heterogénea, ya que con los antígenos descritos hasta el momento pueden integrarse alrededor de 45000 genotipos diferentes, de

tal forma que la posibilidad de encontrar dos individuos HLA idénticos en una misma población sea extraordinariamente baja.

En la mayoría de los casos, es probable que la determinación de HLA excluya a un individuo acusado erróneamente de ser el padre del vástago; por el contrario, si el padre putativo no es excluido inicialmente como responsable, se puede calcular habitualmente, que es muy probable que sea efectivamente el padre biológico en comparación con cualquier otro hombre.

La American Medical Association ha reconocido ya la utilidad del sistema HLA como prueba de paternidad, y las cortes han empezado a aceptar esta prueba como evidencia de paternidad, para obligar al pago de manutención a los padres de los niños desamparados.

**SEGUNDA PARTE**

## I N T R O D U C C I O N

En el capítulo anterior, se hizo mención en forma breve, de la importancia que día a día va cobrando el estudio del sistema HLA y su asociación con muy diversos padecimientos que comprometen a la patología en general; prácticamente todos los órganos y sistemas de la economía se encuentran involucrados en mayor o menor grado, y obviamente la Gastroenterología, nuestro campo, no está exenta de estas asociaciones. En estas condiciones, vale la pena insistir una vez más en la conveniencia de que los estudiosos de la patología humana, volteen su mirada hacia la inmunología, y en particular hacia el sistema HLA.

Muchos investigadores en varias partes del mundo y en diferentes grupos étnicos han reportado y demostrado ampliamente la asociación que existe entre determinados antígenos de histocompatibilidad con algunas enfermedades; dichas asociaciones varían entre un 90% de los casos, como ocurre con el HLA B27 y la Espondilitis Anquilosante, hasta reportes aislados y ocasionalmente contradictorios, como la que se ha mencionado entre el HLA B7 y la Esclerosis Múltiple.

Hasta el momento se considera que si bien, estas asociaciones no determinan estrictamente el desarrollo de dichas enfermedades, sí, de alguna manera establecen cierta susceptibilidad de aquellos individuos portadores de un antígeno específico, a desarrollar determinado padecimiento. En todo caso se considera que esta susceptibilidad pudiera corresponder a lo que durante muchos años se ha dado en llamar "carga genética" o "predisposición hereditaria", la cual indudablemente está sujeta al efecto de

factores ambientales que en mayor o menor grado contribuyen al desarrollo de las enfermedades.

Predominantemente, es en los países sajones en donde se han descrito la mayoría de las asociaciones significativas entre algunos antígenos de histocompatibilidad con diversas hepatopatías crónicas, así tenemos que el desequilibrio de enlace que ocurre entre HLA B8 y DR3, se ha reportado frecuentemente en la mayoría de los pacientes con Hepatitis Crónica Activa (HCA) de la llamada variedad autoinmune, entendiéndose como tales aquellos casos con marcadores séricos de la Hepatitis B negativos y asociados con francos fenómenos de autoinmunidad. Por su parte el HLA A3 y Bw35 se han asociado con HCA producida por el virus B; el HLA B8 con HCA crigotogénica y a la producida por drogas; el HLA B18 con Hepatitis Crónica Persistente (HCP); la Cirrosis Biliar Primaria (CBP) con HLA B8, DR3 y Bw15; la Cirrosis por Alcoholismo con HLA B8 y B40 y finalmente la Hemocromatosis Ideopática se ha relacionado con el HLA A3 y B14.

Hasta el momento, en nuestro medio no se habían realizado estudios de correlación entre las diversas hepatopatías crónicas y los antígenos de histocompatibilidad; esto entre otras causas, se debe a que los estudios de histocompatibilidad requieren en principio de recursos financieros elevados.

Sin embargo es importante señalar que tanto en nuestro país, como en los Estados Unidos de Norteamérica, se ha dado el primer paso, y a la vez el más importante, para iniciar los estudios de correlación entre HLA y enfermedades, pues se ha logrado establecer el llamado PERFIL DE HLA en la

población mestiza, que conforma la gran mayoría de los habitantes de nuestro país.

Se han realizado varios muestreos de HLA en población sana de origen mexicano, residente en los Estados Unidos, pero sin duda la serie mayor, y a la vez la más importante por la cantidad de sujetos estudiados, es la que se realizó en nuestro país, en la División de Inmunología de la Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional del I.M.S.S., en la cual se incluyeron 665 derechohabientes. Esta serie fue comparada con las similares y se encontraron pocas diferencias significativas, lográndose de esta forma establecer un patrón o perfil de HLA propio del grupo étnico que predomina en nuestro país.

A partir de estos resultados, y de ahí la importancia de los mismos, es que podemos iniciar, ya, de una manera confiable en nuestro grupo de población, la investigación de las diversas asociaciones entre HLA y enfermedades, las cuales por las características genéticas propias de nuestro grupo racial, no necesariamente deben ser las mismas que se han reportado en otros grupos étnicos.

## **CAPITULO I**

### **OBJETIVO**

## CAPITULO I

### OBJETIVO

En base a los conceptos emitidos en el inciso previo, decidimos investigar la frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad, en pacientes mestizos mexicanos, portadores de HCA y CBP; y determinar a la vez si existía o no en ellos alguna especificidad antigénica predominante, ya sea similar a la reportada previamente por otros autores en grupos de población diferente al nuestro; o bien, en caso de existir dicha especificidad predominante, esta era diferente en nuestro medio a la señalada por otros autores.

**CAPITULO II**  
**MATERIAL Y METODOS**

## CAPITULO II

### MATERIAL Y METODOS

Se integraron dos grupos de pacientes, todos pertenecientes a la Clínica de Hígado del Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Centro Médico Nacional del I.M.S.S. El primer grupo se integró con 20 pacientes portadores de HCA, documentada desde el punto de vista clínico, bioquímico e histológico. Diez de ellos del sexo masculino y los otros diez del sexo femenino; la edad promedio fue de 52 años, con una variación de 23 a 82 años. Nueve de estos pacientes cursaron en algún momento de su evolución con marcadores séricos de la Hepatitis B positivos, y los 11 restantes los tuvieron persistentemente negativos.

El segundo grupo estuvo formado por 5 mujeres, con edades de 22 a 72 años y un promedio de 51 años, en ellas se documentó ampliamente, incluyendo la biopsia hepática, el diagnóstico de CBP.

La identificación de los antígenos del sistema HLA se realizó con el método de microcitotoxicidad de linfocitos en dos pasos, utilizando linfocitos obtenidos de sangre periférica defibrinada, mediante la separación en un gradiente de densidad Ficoll-Hypaque, tal como se describió por Boyum. Utilizamos 55 antisueros provenientes del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica, los cuales cubren 30 especificidades de HLA pertenecientes a los locus A, B y C.

La evaluación estadística de los resultados se hizo con la prueba de la  $\chi^2$ , con tablas de contingencia de 2x2, se calculó la p de Fisher, y se corrigió multiplicándola por el número de antígenos que se utilizaron. Como grupo de control, se utilizó la serie de Arellano y cols., quienes incluyeron a 665 sujetos sanos.

**CAPITULO III**

**RESULTADOS**

## CAPITULO III

### RESULTADOS

En el grupo I formado por pacientes portadores de HCA se encontraron 20 de los 30 antígenos investigados, y la frecuencia de cada uno de ellos, así como los resultados de  $p$  y  $p$  corregida ( $pc$ ) se ilustran en el cuadro 6.

Los antígenos que se encontraron más frecuentemente en este grupo fueron A9 en 10 pacientes, A2 en 9, A28 en 7, Cw4 en 7, B5 en 6 y Bw35 también en 6. Es importante destacar que el HLA B8 se encontró solamente en uno de los 20 pacientes. Cuando comparamos la frecuencia de los antígenos en la población enferma, con la reportada en la población control, las diferencias más notables ocurrieron con los antígenos HLA Bw21, A28, A26 y A9 (cuadro 6). Llegando a encontrarse en estos casos una  $p$  significativa, sin embargo cuando se corrigió esta  $p$  perdió significancia estadística.

Este grupo de 20 pacientes se subdividió en dos, unos con marcadores séricos de la Hepatitis B (HB) positivos (9 pacientes), y otros con marcadores HB negativos (11 pacientes). De acuerdo a esta subdivisión se efectuó otro análisis estadístico, utilizando el método de la  $p$  de Fisher, y en estas condiciones tampoco se encontró una  $p$  estadísticamente significativa en cuanto a la frecuencia de los antígenos investigados (cuadro 7).

FRECUENCIA DE ANTIGENOS HLA EN POBLACION SMA Y HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA

ANTIGENO	SANOS	HCA	a	b	c	d	P FISHER	Pc
A1	0.136	0.100	90	2	575	18	0.2578	NS
A2	0.579	0.450	305	9	290	11	0.0938	NS
A3	0.130	0.200	86	4	579	16	0.1530	NS
A9*	0.278	0.500	180	10	405	10	0.0184	NS
A10	0.158	0.000	100	0	565	20	---	NS
A11	0.112	0.100	74	2	591	18	0.2854	NS
A25	0.009	0.000	0	0	665	20	---	--
A26*	0.007	0.100	5	2	660	18	0.149	NS
A28*	0.111	0.350	75	7	590	13	0.0046	NS
A29	0.103	0.000	5	0	660	20	---	--
Aw30	0.030	0.000	47	0	618	20	---	--
Aw31	0.015	0.000	10	0	655	20	---	--
Aw32	0.016	0.000	11	0	654	20	---	--
B6	0.206	0.300	137	6	528	14	0.1215	NS
B7	0.136	0.200	117	4	548	16	0.2137	NS
B8	0.082	0.050	55	1	610	19	0.3252	NS
B12	0.210	0.100	140	2	525	18	0.1232	NS
B13	0.010	0.000	33	0	632	20	---	--
B14	0.082	0.050	55	1	610	19	0.3252	NS
B15	0.120	0.200	80	4	585	16	0.1359	NS
Bw16	0.040	0.050	27	1	638	19	0.3764	NS
B17	0.048	0.050	32	1	633	19	0.3829	NS
Bw21*	0.066	0.250	44	5	621	15	0.0087	NS
Bw22	0.030	0.000	20	0	645	20	---	--
B27	0.041	0.000	27	0	630	20	---	--
Bw35	0.221	0.300	147	6	518	14	0.1410	NS
Bw38	0.030	0.000	53	0	612	20	---	--
B40	0.035	0.150	57	3	608	17	0.1628	NS
Cw3	0.185	0.300	123	6	542	14	0.0929	NS
Cw4	0.245	0.250	165	7	502	13	0.1105	NS

a = Controles con Antígeno

b = Enfermos con Antígeno

c = Controles sin Antígeno

d = Enfermos sin Antígeno

Pc = P Corregida

NS = No significativo

\* = P significativa sin corregir

CUADRO 7

DIFERENCIA ESTADÍSTICA DE LOS ANTIGENOS HLA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA, DIVIDIDOS DE ACUERDO A LA POSITIVIDAD O NEGATIVIDAD DE LOS MARCADORES SÉRICOS DE LA HEPATITIS B.

ANTIGENO HLA	P FISHER
A1	0.5210
A2	0.3465
A9	0.3150
A11	0.5210
A26	0.5210
A28	0.2145
B5	0.3065
B7	0.3065
B8	0.450
B12	0.1894
B14	0.450
B15	0.4086
Bw16	0.550
B17	0.550
Bw21	0.2979
Bw35	0.1787
B40	0.4342
Cw3	0.3065
Cw4	0.1650

FRECUENCIA DE ANTIGENOS HLA EN POBLACION SANA Y EN CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

ANTIGENOS	SANOS	CBP	a	b	c	d	P FISHER	Pc
A1	0.136	0.200	90	1	575	4	0.2647	NS
A2	0.579	0.200	305	1	783	4	0.0024	NS
A3	0.130	0.200	86	1	579	4	0.3739	NS
A9	0.270	0.800	180	3	485	2	0.3490	NS
A10	0.190	0.000	100	0	565	5	---	--
A11	0.192	0.200	74	1	591	4	0.3498	NS
A25	0.000	0.000	0	0	665	5	---	--
A26	0.007	0.000	5	0	660	5	---	--
A28	0.113	0.400	75	2	590	3	0.0313	NS
A29	0.000	0.000	5	0	160	5	---	--
Aw30	0.010	0.000	47	0	618	5	---	--
Aw31	0.015	0.000	10	0	655	5	---	--
Aw32	0.016	0.000	11	0	654	5	---	--
B5	0.206	0.200	137	1	520	4	0.4109	NS
B7	0.176	0.400	117	2	548	3	0.1756	NS
B8	0.082	0.200	55	1	630	4	0.2983	NS
B12	0.210	0.200	140	1	525	4	0.4384	NS
B13	0.050	0.000	33	0	632	5	---	--
B14	0.082	0.000	55	0	610	5	---	--
B15	0.120	0.200	80	1	585	4	0.3627	NS
Bw16	0.040	0.000	27	0	638	5	---	--
B17	0.048	0.000	30	0	633	5	---	--
Bw21*	0.066	0.400	44	2	621	3	0.0376	NS
Bw22	0.030	0.000	20	0	645	5	---	--
B27	0.041	0.000	27	0	638	5	---	--
Bw35	0.221	0.200	147	1	518	4	0.4048	NS
Bw38	0.060	0.000	53	0	612	5	---	--
B40	0.206	0.200	97	1	608	4	0.3029	NS
Cw3	0.185	0.400	123	2	542	3	0.1676	NS
Cw4	0.245	0.400	163	2	502	3	0.2605	NS

a = Controles con Antígeno

b = Pacientes con Antígeno

c = Controles sin Antígeno

d = Pacientes sin Antígeno

Pc = P corregida

NS = No significativo

\* = P significativo sin corregir

El grupo II formado por 5 pacientes con CBP, mostró la presencia de 16 de los 30 antígenos investigados, y los que se encontraron más frecuentemente fueron A $\Phi$  en 3 casos, A2B, B7, Bw21, Cw3 y Cw4 en 2 casos cada uno. El Bw21 mostró una  $p = 0.0376$ , sin embargo al hacer la corrección, se perdió dicha significancia (cuadro 8).

En el cuadro 9 se especifican los antígenos que se encontraron en cada uno de los 20 pacientes con HCA, y en el cuadro 10 se consignan los encontrados en los pacientes con CBP.

CUADRO 9

No.	SEXO	EDAD (años)	MARCADORES HB	HLA
1	F	57	POSITIVOS	A2, A9(29), B5, B7, Cw2
2	M	82	POSITIVOS	A9, A2B, B15, Bw35
3	M	75	NEGATIVOS	A9, A2B, B7, B40, Cw3
4	M	57	NEGATIVOS	A2, A2B, B7, B15, Cw3
5	F	44	POSITIVOS	A2, A3, B15, Bw21, Cw3, Cw4
6	F	71	NEGATIVOS	A2, A9(24), B1B, Bw35, Cw4
7	F	46	POSITIVOS	A9(Aw24), A2B, B5, Bw21, Cw4
8	M	50	NEGATIVOS	A2, A10(26), B1B, B40, Cw3
9	F	46	NEGATIVOS	A9(24), A2B, B5, Bw16
10	F	47	POSITIVOS	A3, A2B, B12, Bw35, Cw4
11	F	69	NEGATIVOS	A2B, A3, B7, Cw4
12	M	50	NEGATIVOS	A9, A2B, B5, Bw21, Cw3
13	F	28	NEGATIVOS	A2, A11, B5, B17
14	F	45	NEGATIVOS	A2, A9, B5, B15
15	F	35	NEGATIVOS	A9(24), B1B, Bw35, Cw4
16	M	74	POSITIVOS	A2, A1, B8, B12
17	M	33	POSITIVOS	A3, A11, B14, Bw35, Cw4
18	M	23	POSITIVOS	A9(24), Bw21, Bw35, Cw4
19	M	43	NEGATIVOS	A1, Bw21, B37
20	M	65	POSITIVOS	A2, B1B, Bw40, Cw3

CUADRO 10

N°	SEXO	EDAD (AÑOS)	HLA
1	F	69	A3, Bw21, Bw35, Cw3, Cw4
2	F	72	A2, A28, B7, B44
3	F	40	A9(24), A11, B7, B40
4	F	55	A9(24), A28, B5, Bw21, Cw3, Cw4
5	F	22	A1, A9(24), B8, B15

**CAPITULO IV**  
**CONCLUSIONES**

## CAPITULO IV

### CONCLUSIONES

En la población mestiza mexicana, no se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa, entre los antígenos de histocompatibilidad estudiados y la HCA o la CBP. Este hallazgo por sí solo reviste una gran importancia, pues difiere de las publicaciones anglosajonas en cuanto a las asociaciones reportadas principalmente con el HLA BB, ya que en nuestra población estudiada, solo encontramos 2 pacientes con este antígeno, uno de ellos con HCA y el otro con CBP.

Por otra parte nuestros resultados no descartan la teoría que menciona, que es posible que el responsable de la asociación con HCA y CBP sea el DR3 y no el BB, y la elevada frecuencia de este último en los enfermos, obedece exclusivamente al desequilibrio de enlace que existe entre ambos antígenos.

De una u otra manera, la respuesta definitiva a esta teoría, en nuestro grupo de población, solo podrá obtenerse hasta que estemos en posibilidad de estudiar en nuestro medio a los antígenos de el locus D-DR, y aclarar así, si efectivamente es en este locus donde radica la especificidad relacionada con HCA y/o CBP.

Aún cuando en los dos grupos de pacientes se encontraron antígenos de his tocompatibilidad con una frecuencia estadísticamente mayor a la reportada en el grupo control, una vez que se procedió a la corrección de las p sig nificativas, estas perdieron su significancia, lo cual se explica en función del relativamente reducido grupo de pacientes estudiados, en compara ción con el número de sujetos control; esto es, 20 enfermos con HCA y 5 con COP, contra 665 sujetos sanos. De tal forma que a medida que se incre mente el número de enfermos, en relación al número de sujetos controles, es factible que al corre gir las p sig nificativas, estas conserven dicha significancia estadística.

Tomando en consideración la importancia que tiene la presencia de marcador es HB, para explicar la etiología de la HCA, dividimos al grupo I en aquellos que tenían marcados HB positivos y otros con tales marcadores negati vos; como se mencionó antes, estos últimos fueron 11, de los cuales 5 pre sentaron fenómenos de autoinmunidad como Anemia Hemolítica Autoinmune, ti roiditis de Hashimoto, Queratoconjuntivitis Sicca, etc. Cuando compara mos la frecuencia de antígenos entre uno y otro subgrupo tampoco encontramos predominio significativo de ninguno de los antígenos utilizados. Este otro punto difiere también de lo reportado en la literatura, pues como ya hemos señalado, algunos autores sostienen que la HCA de variedad autoinmune, guarda correlación con la presencia del HLA BB, y en nuestros pacientes que tuvieron fenómenos de autoinmunidad con marcadores HB negativos, en ninguno se encontró el HLA BB.

**CAPÍTULO V**  
**COMENTARIOS**

## CAPITULO V

### COMENTARIOS

Este trabajo no encontró ninguna correlación significativa entre antígenos de histocompatibilidad y HCA y/o CBP, sin embargo de ninguna manera puede decirse que en nuestro grupo de población no exista dicha correlación, ya que como se planteó en un principio, dadas las características propias de nuestra raza, en caso de existir alguna correlación, esta no necesariamente debe ser igual a la descrita en otros grupos étnicos.

Deben ampliarse las investigaciones en este sentido, fundamentalmente dirigidas hacia dos puntos, el primero es aumentar en lo posible el número de pacientes estudiados; y segundo investigar el locus D-DR, en el cual es muy probable que radique la especificidad condicionante de estas enfermedades.

Durante la elaboración de esta tesis y a medida que me fui adentrando en el estudio del sistema HLA, día a día me fui convenciendo, cada vez más, de la importancia que en la actualidad tienen la Imunología y la Genética, pues su campo de acción no solo se limita a la Patología, sino que va más allá, adentrándose en la Antropología y la Medicina Legal, llegando a abordar en ocasiones aspectos filosóficos sumamente interesantes, como ocurre con los trasplantes de órganos, o algunos proyectos de Inge-

niería Genética, los cuales pretenden realizar una selección de genes en la reproducción de las especies, incluyendo la humana.

Es mi deseo que aquellos que lean esta tesis, encuentren en ella, además de un conocimiento útil, la motivación necesaria para ahondar en el estudio de la Inmunogenética, pues hasta el momento en las escuelas de medicina de nuestro país, no se le ha dado la importancia que tiene esta rama del conocimiento humano, y solo se le esbozan al estudiante algunos conocimientos vagos al respecto, los cuales resultan absolutamente insuficientes, cuando el médico en el ejercicio de su profesión, diariamente se enfrenta con el reto que exige la Medicina del siglo xx.

## BIBLIOGRAFIA

1. Svejgaard, A: Association between HLA and Disease. In HLA Disease. 46, 1977. Munksgaard, Copenhagen.
2. De Wolf, H.C., Dupont, B: HLA and Disease: Current Concepts. Human Pathology 11, 332, 1980.
3. Spielman, R.S., Baker, L.: HLA and the Genetics of Disease Susceptibility. In HLA in Endocrine and Metabolic Disorders, 38, 1981. Academic Press, New York.
4. Mackay, I.R.: HLA and Liver Disease. In HLA and Disease, 186, 1977. Munksgaard, Copenhagen.
5. Gorodezky, C., Terán, L. HLA frequencies in a Mexican Mestizo population. Tissue Antigens 14, 347, 1979.
6. Chauvenet, P.H., Anderson, S.A.: HLA Frequencies in a Mexican American population. Tissue Antigens 17, 323, 1981.
7. Terasaki, P.I., Bernoco.: Microdroplet testing for HLA-A, -B, -C and -D antigens. The Philip Levine Award Lecture. Am. J. Clin. Path. 69, 103, 1978.
8. Boyum, A.: Separation of Leukocytes from blood and bone marrow. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21, 97, 1968.
9. Terasaki, P.I. & Park, M.S.: Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. In NIAID Manual of Tissue Typing Techniques, 69-80. DHEW Publication No. (NIH) 76-545. 1976.

10. Svejgaard, A. & Ryder, L.P. Disease associations. In Histo compatibility Techniques, 185, 1979. Elsevier, North-Holland, Amsterdam.
11. Arellano J. Vallejo M. Ganez Estrada H. and Kretschmer R. HLA profile of the Mexican Mestizo population. Tissue Antigens 18, 242. 1981.
12. Histo compatibility Testing 1975. Munksgaard, Copenhagen.
13. Williams, A. F.: Histo compatibility antigens and Immunoglobulins. Nature, vol. 258, núm. 5532, 193. 1975.
14. Dausset, J., Degos, L., y Hors, J.: The association of HLA antigens with Diseases. Clinical Immunol. Immunopathol. 3: 127, 1974.
15. Linden, van der, J. M. J. P., Keuning, J. J., Wuisman, J. H. C. y Van Rood, J. J.: HLA 27 and ankylosing spondylitis. Lancet, 1, 7905: 520. 1975.
16. Terasaki, P. I., y Mickey, M. R. Histo compatibility-transplant correlation, reproductibility and new matching methods. Transpl. Proceed. 3: 1057. 1971.
17. Degos, L. y Dausset: Human migration and linkage disequilibrium of HLA system. Immunogenetics. 3: 195. 1974.
18. Payne, R.: Agglutination technique for demonstrations of leukocyte isoantigens in man. Methods in Medical Research, ed. H. W. Eisen. 10: 27. Year Book Medical Pub. Inc., Chicago, 1964.
19. Payne, R., y Rolfs, M. R.: Feto-maternal leukocyte incompatibility. J. Clin. Invest. 37: 1756. 1958.

20. Thorsby, E., y Kissmeyer-Nielsen, F.: New alleles of the HLA system. Identification by planned immunization. *Vox Sang. (Basel.)*. 18: 134. 1970.
21. *Histocompatibility Testing*, 1965. Munksgaard, Copenhagen.
22. *Histocompatibility Testing*, 1967. Munksgaard, Copenhagen.
23. *Histocompatibility Testing*, 1970. Munksgaard, Copenhagen.
24. *Histocompatibility Testing*, 1972. Munksgaard, Copenhagen.
25. Bach, F. H.: The major histocompatibility complex in transplantation immunology. *Transplantation Proceedings*, V, 1. 1975.
26. Anfel, J.L.: "Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease". *In Histocompatibility testing 1967*. Munksgaard, Copenhagen.
27. Brewerton, D. A., Caffrey, M. and Hard, F.D.: Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet*, i, 904. 1973.
28. Dausset, J. y Colombani, J.: Munksgaard, Copenhagen 1973: *Histocompatibility Testing*, 1972.
29. Svejaard, A., Platz, P. and Ryder, L.P.: HLA and disease associations a survey. *Transplant. Rev.* 22: 3, 1975.
30. Vives, J.: Conceptos Actuales del Sistema HLA. *Sangre*, 21, 2. 1976.
31. Gorodezky, C., Escobar-Gutiérrez, A. and Salazar-Mellén, M.: Distribution of some of the HLA System Lymphocyte Antigens in Mexicans. *Vox Sang.* 23: 439. 1972.

32. Glud, J. and Andershville, J.: Leucocyte antigens in patients with alcoholic cirrhosis. *Scand. J. Gastroent.* 15: 337. 1980.
33. Espinoza-Larrañaga, F., et al: El complejo mayor de histocompatibilidad y su importancia en la Clínica. *Residente* 3(5): 234. 1978.
34. Eddleston, A. L. and Williams, R.: HLA and Liver Disease. *Br. Med. Bull.* 34 (3): 295. 1978.
35. Munro A. and Waldmann, H.: The Major histocompatibility system and the immune response. *Br. Med. Bull.* 34 (3): 253. 1978.
36. Vives, J.: Sistema HLA y enfermedades. *Sangre*, 25(4): 479. 1980.
37. Albert, E. D., Micky, N. R. & Terasaki, P. I.: Genetic of the HLA system in four populations: American Caucasian, Japanese Americans, American Negroes and Mexican Americans. *Histocompatibility Testing 1972*. PP. 233. Munksgaard, Copenhagen.
38. Gorodezky, C., Terán, L. & Escobar-Gutiérrez, A.: HLA frequencies in a Mexican Mestizo population. *Tissue Antigens* 14: 347. 1979.
39. Payne, R., Feldman, M., and Bodmer, J. G.: A comparison of HLA data of the North American Black with African Black and North American Caucasoid population. *Tissue Antigens* 9: 135. 1977.