

25
209



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores

Hospital "Dr. Dario Fernández"
I. S. S. S. T. E.

HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO
Y ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD
(HLA)

TESIS DE POSTGRADO
Para obtener la Especialidad en
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P r e s e n t a
DRA. SARA MARIA FIERRO VILLELA



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1987



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.

I N D I C E

INTRODUCCION	Pág. 1
GENERALIDADES	3
COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD	18
MECANISMOS INMUNOLOGICOS EN LA RELACION MATERNO-PETAL	25
MATERIAL Y METODO	31
RESULTADOS	33
COMENTARIOS	39
BIBLIOGRAFIA	41

INTRODUCCION

Hasta la fecha no ha sido posible determinar la causa específica de la hipertensión inducida por el embarazo. Varias características de esta enfermedad, proporcionan datos para creer que la alteración puede tener de algún modo una base inmunológica. La principal entre estas características es la tendencia de la hipertensión a aparecer sólo en el primer embarazo.

Las posibilidades inmunogenéticas subyacentes que han sido propuestas incluyen (1) una tendencia hereditaria para esta enfermedad, (2) patogénesis relacionada a incompatibilidad materno-fetal, ó (3) una respuesta inmune materna anormal a los antígenos placentarios.

Una predisposición genética ha sido sospechada desde que se demostró que hay una incidencia aumentada de hipertensión inducida por el embarazo en hijas de mujeres que fueron preclámpticas en su momento. Si las mujeres que estuvieren destinadas a desarrollar hipertensión inducida por el embarazo demostraran una distribución inusual de antígenos ABO ó HLA ó ambas -- comparadas a la población normal, la tipificación de estos antígenos podría ser una prueba potencialmente útil para predecir que pacientes primigrávidas están en riesgo de desarrollar esta enfermedad.

La madre y su unidad feto-placentaria en cualquier embarazo puede tener las siguientes diferencias potencialmente antigénicas:

- (1).- Antígenos ABO y Rh.
- (2).- Histocompatibilidad e antígenos de transplante (HL-A, ligada a Y).
- (3).- Antígenos específicos de tejidos u órganos (placenta).

En los últimos tiempos no ha sido posible demostrar en forma específica algún incremento claro en la diferencia antigénica entre el feto y la madre con hipertensión inducida por el embarazo, comparados a los embarazos normales.

Sin embargo, esto no significa necesariamente que esta alteración no pueda estar mediada por factores inmunológicos.

El objetivo de este trabajo es comparar la plantilla de antígenos HLA en el embarazo normal y en el embarazo complicado con hipertensión inducida por el mismo y establecer una relación en base a los resultados, que pudiese tener un valor predictivo con respecto al desarrollo de esta enfermedad.

GENERALIDADES

El embarazo normal implica el ajuste de un organismo a un feto y a una placenta antigénicamente extraños. El hecho de -- que los embarazos no sean rechazados prueba que el sistema inmune de la madre es capaz de ajustarse a los agentes extraños y de mantener el embarazo sin producirle daño.

Se ha propuesto un gran número de mecanismos para explicar la falta de rechazo, del feto y de la placenta, resumidos por Beer y col.^I Algunos de éstos incluyen:

1.- Completa separación de la circulación sanguínea fetal y materna.

2.- Barrera inmunológica a nivel de la separación materno-fetal.

3.- Recubrimiento de la superficie de los aloantígenos en las células trofoblásticas

a. Cubierta de sialomucina en las células trofoblásticas que disminuye los ataques preventivos por linfocitos maternos

b. Adquisición de agentes que dan lugar a "coberturas"

I.- Transferrina que se une a receptores específicos en las células trofoblásticas

II.- Complejos de anticuerpos o anticuerpo-antígeno que se unen vía Fc receptores a la superficie de las células trofoblásticas

4.- Síntesis por el trofoblasto sincitial y mantenimiento en concentraciones locales elevadas de hormonas y otros agentes que juegan un papel inmunosupresor, por ejemplo, progesterona, estrógenos, gonadotropina coriónica, cortisol unido a la globulina.

5.- Producción fetal de agentes o células inmunosupresoras que pasan a la circulación materna, por ejemplo supresor fetal de

células T, fetoproteína, linfocinas de linfocitos fetales estimulados.

6.- Producción materna de agentes inmunoreguladores que alteran el ataque inmune en la unidad fetoplacentaria.

a).- Síntesis mayor de corticosteroides adrenales, proteínas plasmáticas asociadas al embarazo (PAPP) globulinas.

b).- Síntesis de anticuerpos "bloqueantes".

c).- Presencia de células supresoras.

d).- Inversión del número de células T y células B en la sangre periférica.

Aunque estos mecanismos, al igual que otros, han sido propuestos para explicar el mantenimiento de la unidad fetoplacentaria como hemoinjerto, el significado de cada mecanismo como una parte del proceso completo no ha sido elucidado.

ALTERACIONES FISIOLÓGICAS DEL SISTEMA INMUNE DURANTE EL EMBARAZO

VOLUMEN DE SANGRE

El volumen de sangre materna aumenta bastante durante el embarazo. Pritchard² demostró un aumento del 48% en los embarazos simples y un aumento del 51% en las gestaciones gemelares con un aumento de glóbulos rojos del 32 y 31% respectivamente.

Pirani y col.⁴, indicaron que el volumen total de plasma en mililitros aumenta hasta la 30-34 semana, y desde entonces se mantiene fijo hasta el parto. Lund y Denevan⁵ midieron el volumen de plasma en relación con el peso (ml/kg) y encontraron un aumento progresivo hasta la 24 semana, seguido por un mínimo aumento hasta el término de la gestación.

Los cambios de volumen afectan los elementos formes incluyendo los linfocitos. Como resultado del rápido aumento del volumen plasmático en el embarazo precoz (10% a las 10 semanas de gestación, 20% a las 20 semanas) y del aumento final del volumen de glóbulos rojos, el hematócrito disminuye en el

primer trimestre hasta un 10% del volumen original.

No conoce ningún mecanismo fisiológico simple que sea el único responsable del aumento de volumen sanguíneo en el embarazo. La aldosterona, los estrógenos y la progesterona, - tanto sinérgica como antagénicamente, han sido implicados como factores causales de la expansión del volumen sanguíneo. El total de la expansión es de 1,500-2,500 ml. y un volumen de glóbulos rojos de 110-500 ml.⁶

CONSTITUYENTES SANGUINEOS

La hemodilución que ocurre durante el embarazo afecta asimismo a los otros componentes plasmáticos. La esmolaridad sérica cae en el primer trimestre desde un nivel antes del embarazo de 290 mOsm/kg hasta 280 mOsm/kg, permaneciendo en este nivel durante el resto del embarazo. La concentración de los electrólitos séricos, disminuye hasta 5 mEq/l.

La velocidad de sedimentación globular aumenta desde un nivel normal de 20 mm/hr. Este se debe a un aumento del fibrinógeno desde 250 mg/dl a 450 mg/dl. Además las macroglobulinas aumentan un 27% y la globulina aumenta progresivamente durante todo el embarazo 100 mg/dl.

Las proteínas séricas disminuyen 1 g/dl, sobre todo la albúmina, y esta disminución ocurre en la primera mitad del embarazo, con un máximo a las 24 semanas de gestación.

Existe un aumento progresivo de la cantidad de linfocitos periféricos durante el embarazo. La suma aumenta lentamente en el primer trimestre y alcanza un máximo a las 30 - semanas de gestación. En el tercer trimestre, la cantidad de linfocitos alcanza de 5,000 a 12,000/mm³, y valores tan altos como 16,000/mm³ son considerados como normales.⁷ En el tercer trimestre, el 20% de las pacientes tendrán valores superiores a 10,000/mm³. En el parto hay un aumento progresivo de la cantidad de linfocitos, se han observado niveles

de 25,000 /mm³.⁸

El aumento de linfocitos ocurre junto con el aumento de los granulocitos; los monocitos periféricos no se aumentan. Esta diferencia se debe a una hiperactividad selectiva de la granulopoyesis.⁹ A causa de este aumento en la producción de granulocitos, formas inmaduras pueden pasar a la circulación. Por tanto la presencia de mielocitos o metamielocitos en la sangre periférica no debe considerarse anormal, especialmente al final del embarazo.^{10-II}

También se producen alteraciones en la actividad metabólica de los leucocitos. Un aumento de la fosfatasa alcalina leucocitaria se va presentando progresivamente hasta el término, iniciándose al final del primer trimestre. También hay aumento de la mieloperoxidasa, y una reducción en los niveles de la oxidasa nicotinamida adenina nucleótida, posiblemente responsable de la actividad bactericida incrementada de los leucocitos durante el embarazo.^{10-II}

¹²
SjorKsten y col. realizaron pruebas cuantitativas de la actividad de los neutrófilos encontrando una quimiotaxis menor en los neutrófilos de las mujeres embarazadas, cuando se compara con la de mujeres no embarazadas.

Las alteraciones de los niveles del complemento del suero en el embarazo pueden ser importantes ya que el complemento está implicado en muchas reacciones antígeno-anticuerpo. Los niveles plasmáticos de C3 y C4 han sido medidos durante todo el embarazo. Estos niveles aumentan durante el segundo y tercer trimestre. El mecanismo más probable para los niveles elevados de los componentes complementarios es el aumento en la síntesis hepática.¹³⁻¹⁵ La activación del sistema complementario mediante caminos clásicos e alternativos puede ser determinada mediante la medida de la división de productos C3. Las concentraciones de C3 aumentan en el segundo y tercer trimestre, con ni

veles paralelos de C3 en el plasma.

PROTEINAS PLASMATICAS ASOCIADAS AL EMBARAZO

Gall y Halbert¹⁷ describieron cuatro componentes plasmáticos no descubiertos en el plasma de mujeres no embarazadas o de --
hombres. Estos componentes fueron caracterizados por Lin y cel¹⁸
El PAPP-B y el PAPP-C migran como beta-globulinas, y el PAPP-A
y el PAPP-D como globulinas en la inmunoelectroferesis. El peso
molecular de los PAPP se fijó en 750,000 para el PAPP-A, --
110,000 para el PAPP-C y 20,000 para el PAPP-D. Los PAPP son -
distintos de otras 2 proteínas plasmáticas asociadas al embara-
zo. Una de éstas, la proteína "zona del embarazo" (PZP) ha sido
descrita por los investigadores con varios nombres: α_2 -preg-
noglobulina (Berne), SP3 (Bohn), nueva séria alfa 2-macroglobu-
lina (Stimson), PAG (Horne), Pal (Machausen), alfa 2-globuli-
na asociada al embarazo (Kasukawa).¹⁹

La otra proteína plasmática (SP2, Bohn) se ha identificado
como un esteroide ligado al sexo. Ni la PZP ni la SP2 son espe-
cíficas del embarazo, pero aumentan durante el mismo, así como
en mujeres que toman anticonceptivos basados en hormonas esteroi-
des y en los pacientes con cáncer.

Estudios posteriores han demostrado que los 4 PAPP aumentan
considerablemente durante el embarazo, particularmente en el -
tercer trimestre. El PAPP-C y el PAPP-D (lactógeno placentario
humano (hPL) así como el PZP alcanzan un máximo al final de la
gestación, mientras que el PAPP-A continúa aumentando durante
todo el tercer trimestre. En período postparto el PAPP-B y el
PAPP-D (hPL) desaparecen rápidamente, cuando el PAPP-C tiene u
na vida media de 1-2 días y el PAPP-A de 3-4 días. El PZP dis-
minuye más lentamente y se puede detectar todavía 14 días des-
pués del nacimiento.²¹

Las funciones biológicas de los PAPP no están bien explica-
das. El PAPP-C parece ser esencial en el embarazo normal. El -

antisuero para el PAPP-C puede provocar un aborto en una mujer embarazada, la cual posee una reacción cruzada al PAPP análogo. Se ha visto que el PZP inhibe las reacciones inmunes celulares.²²

La edad materna, la paridad elevada, y el peso elevado se asocian a los niveles bajos de PAPP-A, mientras que las madres que tienen fetos varones, fetos Rh-negativos y niños con Apgar superiores a 7, tienen niveles de PAPP-A elevados. No se ha descrito ningún mecanismo inmunológico claro para el PAPP-A, aunque Bischeff y col.²³ le han atribuido una función inmunológica como mensajero. El PAPP-A se puede detectar ya en la quinta semana de gestación (10 $\mu\text{g}/\text{l}$), con un aumento persistente hasta el final. Los niveles al final de cada trimestre son 1,7; 17 y 38 mg/l respectivamente.

Los PAPP son producidos por el sincitiotrofoblaste de modo similar a la gonadotropina coriónica humana (hCG) y el hPL. La concentración en la sangre del cordón umbilical y en el líquido amniótico es muy baja.

Backman y col.²⁴ han demostrado que la presencia de incompatibilidad genética entre la madre y el feto estimula la producción de glucoproteínas asociadas al embarazo. Este hallazgo sugiere un papel regulador en la falta de rechazo del feto. Damber y col.²⁵ dicen que las pacientes con valores bajos de PZP tienen una tendencia muy elevada a sufrir abortos espontáneos. Birkland y col.²⁶ extendieron el concepto de los PAPP implicados en actividad inmunológica realizando unas pruebas con PZP en un sistema para la formación de rosetas mediante linfocitos T y B, y en pruebas para inhibición de la migración de los leucocitos, usando una inhibición inducida mediante un derivado proteico purificado. El PZP causa una inhibición dosis-dependiente en la transformación de los linfocitos. Estos resultados sugieren que el PZP puede ejercer un efecto inmunosu-

preser durante el embarazo y está presente en la circulación -
materna ó a 9 semanas después de la fertilización.

Recientemente Bohn²⁷ ha descrito un nuevo PAPP y ha medido ni
veles de suero materno en las complicaciones del final del em-
barazo. El PP-5 se describe como una proteína placentaria con
un peso molecular de 36,000 un contenido de carbohidratos del
19% y una movilidad electroferética Beta I, globulina. Niveles
elevados de PP-5 se han encontrado en pacientes con preeclamp-
sia, diabetes mellitus y gemelos. En suma, el PP-5 puede tener
un potencial en la predicción del parto premature y la abrup--
tis placentae.

La alfa-fetoproteína (AFP) es uno de los principales consti-
tuyentes del plasma fetal y es una sustancia inmunoreguladora.
La AFP aparece en la sexta semana de gestación y aumenta hasta
un máximo de concentración en el suero fetal, de 3 ng/ml a la
semana 13. La concentración en el suero materno es significati-
vamente menor, partiendo desde no ser detectable antes del em-
barazo hasta 500 ng/ml en el tercer trimestre. No hay ninguna
correlación entre los niveles máximos fetales y maternos.

La función de la AFP ha sido demostrada que es suprimir la
respuesta de las células T y B y de activar a las células T su
preseras. Estas acciones pueden ser mediadas por estrógenos. -
Su peso molecular es de 65,000 daltons. Tiene una composición
aminocídica parecida a la de la albúmina y es capaz de ligar --
los estrógenos pero no la testosterona.

HORMONAS PLACENTARIAS EN EL SISTEMA INMUNE MATERNO GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es producida por el
sincitiotreflasto y empieza a aumentar inmediatamente des---
pués de la concepción, alcanzando niveles detectables a las 2
semanas de gestación. Los niveles máximos de 20,000 a 100,000
UI/l se pueden alcanzar en 10 semanas. Los valores entre 4,000

y II,000 UI/l se ven en el segundo y tercer trimestre. Los niveles máximos en orina de 20,000-50,000 UI/l se alcanzan en el primer trimestre.

El concepto de que la hCG tiene una actividad inmunosupresora sobre la función de las células T ha sido reportada; sin embargo, estudios recientes con preparaciones purificadas no han confirmado el anterior hallazgo.^{28, 35}

LACTOGENO PLACENTARIO HUMANO

La hPL es una hormona parecida a la hormona del crecimiento humana producida por el sincitiotrofoblasto de la placenta. Ha sido utilizado como una medida de la función placentaria. El efecto de la reactividad inmune de la medida hPL materna produce una transformación linfocítica. En términos generales, actualmente se piensa que la hPL no tiene mayores efectos inmunológicos.³⁵

PROGESTERONA Y SU EFECTO EN LA RESPUESTA INMUNE MATERNA

La progesterona es una hormona muy importante en el embarazo. Es producida por el cuerpo lúteo, que tiene una vida funcional de 70 días. La placenta se convierte en la fuente de progesterona en el embarazo con niveles plasmáticos de 2 a 12 ug/ml desde la semana 9 a la 35, con un aumento hasta 17 ug/ml en el parto. La producción diaria de progesterona por la placenta aumenta hasta 300 mg/día al final. La concentración en la sangre venosa del cordón umbilical es de 500 ng/ml, y la de la sangre placentaria es 100 veces más alta. Clemens y col.,²⁹ demostraron la inhibición de una reacción en un cultivo mixto de linfocitos con concentraciones progresivas de progesterona, estradiol y testosterona (1-20 ug/ml). Las concentraciones de hormonas que causan la inhibición se pueden obtener fácilmente con progesterona en la zona placentaria, pero las concentraciones placentarias de estradiol y testosterona son mucho más bajas. Por tanto, la abrogación de la respuesta inmune en el lu-

gar placentario por la progesterona es posible. Estos autores también han presentado evidencias de que la progesterona ejerce un pequeño efecto en los sistemas enzimáticos intracelulares activados, implicados en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (DNA) y produce un efecto significativo en el transporte de timidina a las células. La inmunosupresión local mediante progesterona sugiere que los linfocitos en la placenta se inhiben por la alta concentración de esta hormona pero pueden no inhibirse por concentraciones mucho más bajas en la circulación periférica. El estradiol suprime el rechazo de injertos a dosis farmacológicas solamente pero probablemente no tiene influencia inmunológica a niveles fisiológicos.³⁵

INMUNIDAD HUMORAL DURANTE EL EMBARAZO

NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS

La medida de las inmunoglobulinas, IgG, IgA, IgM, se ha realizado frecuentemente, pero la información sobre la IgD y la IgE es más limitada. La gran escala de valores normales refleja una variación en la exposición antigénica de la madre. Los valores de IgG van desde 826 a 1,416 mg/dl. Muchos autores dan valores de IgG estables con pequeña variación durante el embarazo. Sin embargo Studa³⁰ y Amin³¹ y col., han descrito un descenso progresivo de la IgG a lo largo de la gestación. Studa describió un descenso desde 1,100 mg/dl a la semana 8 hasta 826 mg/dl al final (25% de descenso). Amin demostró una disminución desde 1,756 mg/dl en la semana II frente a 1,362 al final (22%). La razón del descenso de la IgG no está clara, pero se atribuye a una hemodilución, pérdida de IgG en la orina y transferencia al feto. Otra explicación posible puede ser algún mecanismo regulador de IgG alterado. Se ha demostrado en el estado de gestacional que la concentración plasmática de la IgG, es un factor clave para determinar la tasa de catabolismo de la IgG. Si la concentración de IgG en los fluidos corporales -

cae, la tasa catabólica también cae.³²

Los valores de IgA e IgM permanecen constantes durante todo el embarazo. Tenemos poca información acerca de los niveles y fluctuaciones de la IgD y la IgE. La IgD aumenta de 33 mg/dl - en el primer y segundo trimestre a más de 80 mg/dl a término.³³ Se han recogido niveles de IgE de 397 ug/ml a término, usando un equipo de radioinmunoanálisis. Durante el embarazo sólo ocurren pequeñas variaciones.

Se han observado alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas en los embarazos de alto riesgo. En casos de muerte intrauterina o retraso en el crecimiento intrauterino, pueden haber concentraciones elevadas de IgG.³⁴ La hipertensión inducida por el embarazo produce un descenso significativo en los niveles de IgG materna y del cordón umbilical en mujeres con preeclampsia.

Está claro que los niveles de IgG descienden durante la gestación, dato que dejó claramente establecido M. H. Heuwert de Jong en su trabajo publicado en 1985. Mientras tanto los niveles de IgA y de IgM permanecen estables. Los niveles de IgD aumentan en el parto, pero su papel aún es motivo de investigación.

COMPLEJOS INMUNES

Un complejo inmune es una combinación de un antígeno y un anticuerpo que aparecen después de la formación del anticuerpo. La formación y disposición de los complejos inmunes es un proceso dinámico que juega un papel fisiológico que también puede ser patológico. El papel de los complejos inmunes en el embarazo normal y en la preeclampsia es controvertido. Los complejos inmunes se encuentran cuando los anticuerpos se combinan con su correspondiente antígeno fijado a un tejido o a los antígenos libres en el suero o en cualquier otro líquido corporal. - La gestación expone a la madre a una variedad de antígenos fe-

tales que deben ser eliminados mediante la formación de los complejos inmunes y destruidos por el sistema retículoendotelial materno.

Según los estudios realizados por Marco Massobrio en 1985 y por M. H. Houwert de Jong, se encontró que los complejos inmunes están presentes en aproximadamente el 20% de los embarazos normales mientras que se encuentran en aproximadamente el 45% de las pacientes con embarazo complicado por hipertensión inducida por el embarazo.

La confusión en cuanto a los resultados que se han obtenido en los últimos tiempos con respecto a la determinación de complejos inmunes se debe a la variedad de métodos e interpretación de los resultados. También en un estudio realizado por este último autor se evidenció la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en el 66% de las pacientes hipertensas; esto es en los vasos sanguíneos superficiales de la biopsia de piel.

PRESENCIA DE COMPLEMENTO

En el estudio realizado por M. H. Heuwert de Jong se evidenció un aumento de los valores de los complementos CH50, C3 y C4 y en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo -- sus valores fueron significativamente más bajos que en el embarazo normal.

INMUNIDAD CELULAR EN EL EMBARAZO

LINFOCITOS T Y B

El número total de linfocitos permanece invariable a lo largo del embarazo en 1,500-3,000/mm³. El porcentaje normal de linfocitos T es de 70%, linfocitos B, 25%, células nulas, 10%; hay una proporción de células B/T de 1:3. Strelkavkas y col. publicaron una inversión en la proporción normal de células B/T en el embarazo precoz. Describieron un descenso en el porcentaje de células T hasta el 25% y un aumento de las células

B hasta el 70% a la 10-13 semanas de gestación, y una vuelta a la proporción normal después de la semana 20. Esto sugiere que esta inversión de células B y T puede representar un agotamiento fisiológico del supresor de células T, lo que permitiría el aumento de células B. Este aumento de las células B puede ayudar a la producción de anticuerpos que funcionan como factores de bloqueo, permitiendo al homoinjerto ser aceptado.

Se ha estudiado con más detalle la inversión de la proporción de las células B/T en el embarazo precoz⁴⁰. Esta inversión se confirmó con el uso de un clasificador celular activado por fluorescencia para detectar anticuerpos fluorescentes en la superficie de antígenos células-T, antígenos de superficie de las células-B e inmunoglobulinas de superficie. Bulmar y Hancock mostraron un agotamiento de las células T por medio de un porcentaje y un número absoluto de células B formando rosetas con un aumento concomitante de las células soporte de IgG (células B). No se observó la inversión de la proporción de las células B/T.

Los cambios descritos en las células B y T han sido más estudiados con el uso de los cuerpos monoclonales. Mediante estos anticuerpos se estudiaron anomalías de células T en células mononucleadas de la sangre periférica de una mujer con un embarazo normal, mujeres en el postparto y recién nacidos⁴¹. Se encontró un descenso significativo en el porcentaje y en el número absoluto de linfocitos ayudantes en una mujer con un embarazo normal durante toda la gestación y en el parto. El descenso se produce progresivamente durante el embarazo. Además, el porcentaje y el número absoluto de células T (T3+células) -- se vieron significativamente disminuidos en el segundo y tercer trimestre de la gestación. El porcentaje y el número absoluto del supresor citotóxico (OKT8) de las células T (T8 + células) y células B no cambiaron respecto a los controles norma

les. El porcentaje de monocitos aumenta durante la gestación.

La disminución en células T ayudantes puede ser operativa - con otros mecanismos de no rechazo. Algunas disminuciones autoinmunes se han asociado con un índice elevado de células ayudantes/supresoras. Durante el embarazo se produce un índice ayudantes/supresoras más bajo, con una disminución en la producción de anticuerpos y asimismo de las enfermedades. Un índice bajo probablemente es normal para el mantenimiento del embarazo.

Según un estudio publicado en 1983 por Sridama y col., usando anticuerpos monoclonales para estudiar la subpoblación linfocítica en el embarazo complicado con hipertensión inducida - por el mismo, se demostró una significativa reducción en los porcentajes de todas las células T periféricas, ayudante-inductor de células T (OKT4) y supresor/citotóxico de células T (⁴²OKT8).

La causa de las alteraciones de las células T ayudantes en el embarazo no se conoce, pero puede ser una consecuencia de los cambios hormonales, asociados a la gestación. Los efectos inmunosupresores se han demostrado con estudios *in vitro* de hCG, estrógenos, progesterona, corticoesteroides, alfa-fetoproteína, prolactina y alfa globulina.⁴³

CELULAS ASESINAS NATURALES EN EL EMBARAZO

Las células asesinas naturales tienen una actividad citolítica espontánea contra algunas células tumorales y algunas células normales, y su actividad puede aumentar por el interferón. Estas células tienen características diferentes de las otras células linfocíticas y están asociadas a grandes linfocitos granulocitos. Las células asesinas naturales abarcan el 5% de la sangre y leucocitos esplénicos. La función de estas células es mediar la resistencia natural contra los tumores *in vivo*, ciertos virus, y otros microbios y pueden ser un factor de gran im

portancia en la vigilancia inmune. Se ha publicado recientemente un trabajo de Alanen y Lassila⁴⁴ que midieron la función de las células asesinas naturales en la sangre periférica de mujeres no embarazadas, mujeres con embarazos normales y mujeres embarazadas con hipertensión inducida por el embarazo. Se comprobó que la actividad de las células asesinas era bastante -- más baja en pacientes toxémicas que en mujeres con embarazos normales. Se demostró que la adición del interferón para mejorar el efecto de la actividad de las células asesinas, era tan efectiva en la sangre durante la hipertensión inducida por el embarazo como en la sangre periférica normal.

FUNCION CELULAR EN EL EMBARAZO

HLA Y EMBARAZO NORMAL

El sistema para la caracterización de los antígenos únicos de un tejido y la especificidad se realiza mediante el complejo mayor de antígenos de histocompatibilidad (MHC). En el hombre, el MHC consta de los antígenos HLA-A, HLA-B, HLA-C y los antígenos HLA-D/DR. Por lo tanto, como el feto recibe la mitad de sus antígenos HLA de la fuente paterna y la otra mitad de la madre, es lógico preguntarse si los antígenos HLA y la formación de anticuerpos son importantes en el no rechazo del feto y si las anomalías del sistema causan complicaciones reproductoras y pérdidas de embarazos.

Los anticuerpos para los antígenos HLA se encuentran en el 20% de las mujeres múltiples. Ya que el trofoblasto tiene origen fetal y está en contacto con la circulación materna, ¿ es importante determinar qué antígenos MHC se expresan?. Esta ha sido un área controvertida, pero ahora muchos investigadores están convencidos de que hay una falta de antígenos MHC en el trofoblasto.⁴⁵⁻⁴⁷ Los datos muestran la presencia de beta 2-microglobulina y HLA en las células y en el endotelio vascular del estroma mesenquimal de las vellosidades coriales y la ausencia

de la beta 2-microglobulina y la HLA en el trofoblasto. Estos hallazgos son ciertos tanto para el tejido placentario inmaduro como para el maduro. Los antígenos HLA se encuentran en las células endoteliales de la placenta y del cordón umbilical. -- Galbraith y col.⁴⁷ ampliaron estos hallazgos examinando las vellosidades coriónicas buscando antígenos MHC, usando los antisueros convencionales y monoclonal. Las células del estroma mesenquimal dentro de las vellosidades coriónicas así como las membranas de las células trofoblásticas, se estudiaron mediante inmunofluorescencia para la mayoría de los antígenos de histocompatibilidad. Las células del estroma fueron positivas para los antígenos HLA y H-Y así como para los productos genéticos DR y DC. Las células trofoblásticas y sus membranas fueron muy negativas para los antígenos MHC. Es difícil escapar a la conclusión de que el trasplante de antígenos no queda expresado en el trofoblasto. Sin embargo, se desconoce el mecanismo responsable de esta no representación. Estudios inmunológicos adicionales han identificado proteínas y su localización en -- las vellosidades maduras.⁴⁶ La actina, plasminógeno y la transferrina han sido identificadas en las células trofoblásticas, -- con C2, IgG, fibrinógeno y colágena en las membranas trofoblásticas. Muchas proteínas están presentes en el estroma con las 4 subclases de IgG presentes (IgG1 e IgG3 sobre todo) así como beta 2-microglobulina, colágena, actina, plasminógeno, alfa 2-macroglobulina y C4.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

HLA HUMANO

El descubrimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano data de mediados del decenio de 1950, cuando se encontraron por primera vez los anticuerpos leucoaglutinantes en los sueros de pacientes politransfundidas y en el suero de 20 a 30% de las mujeres multíparas. El análisis de los patrones de reacción de estos antisueros indicó que cada uno de éstos daba reacción positiva con las células de algunos pero no de todos los individuos, y que antisueros diferentes reaccionaban de manera cruzada con las células de diferentes poblaciones de individuos. Este patrón de reacciones sugirió que los antisueros estaban identificando aloantígenos (es decir, antígenos presentes en las células de individuos de una misma especie) los cuales eran producto de un locus genético polimórfico

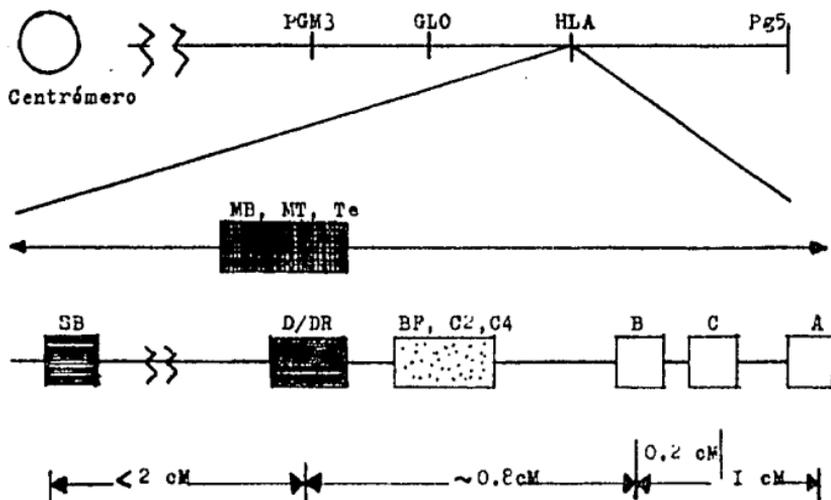
Rápidamente se apreció la participación de estos antígenos en la aceptación de los trasplantes de tejidos y de órganos por el organismo y motivó el estudio de los genes que determinan los antígenos de los leucocitos humanos (HLA). Las nuevas pruebas de microcitotoxicidad para tipificar antígenos HLA específicos y el uso de tecnología computarizada para la codificación de patrones de reacción de literalmente miles de aloantisueros anti-HLA han hecho posible el conocimiento del sistema HLA. Un Taller Internacional que se efectúa cada 2-3 años, actualiza la descripción de la organización y nomenclatura del complejo HLA desde los talleres previos y basándose en los hallazgos recientes.

En 1973, se encontró que algunos antígenos HLA están asociados con enfermedades específicas en una elevada proporción de casos. Además, en la década pasada, se comprobó que el complejo HLA regula varios aspectos de la respuesta inmunológica hu-

mana.

NOMENCLATURA Y ORGANIZACION GENETICA DEL SISTEMA HLA

La nomenclatura del sistema HLA es creado por el Comité de Nomenclatura HLA bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud. El complejo de histocompatibilidad total se denomina complejo HLA. Ocupa un segmento de aproximadamente 2 centimorgans (cM) en el brazo corto del cromosoma 6.



Un locus es la posición en el cromosoma donde puede localizarse un determinado gen. Hay 5 locus genéticos oficialmente reconocidos: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D y HLA-DR (relacionada con el HLA-D y considerada por algunos autores como uno solo). La región HLA-D/DR contiene ambos locus, el HLA-D y el HLA-DR, los cuales también son idénticos. La posición de las regiones respecto una de la otra y al centrómero, así como las distancias estimadas entre regiones en el mapa, también se incluyen en el esquema.

Se han ligado varias regiones genéticas adicionales al complejo HLA. La región del complemento, que se ubica entre las regiones HLA-B y HLA-D/DR, contiene a los genes que determinan el segundo y cuarto componentes (C2 y C4) de la vía clásica -- del complemento y el factor B de la properdina de la vía. Se cree pero no se ha comprobado, que una serie de locus designados como MB, MT y Te, determinan la clase II o antígenos de -- las células B, y se ubican en, o cerca de, la región HLA-D/DR. Finalmente un locus que determina a los antígenos identifica-- dos por la tipificación de linfocitos sensibilizados se ha denominado el locus secundario de célula B y se le ubica entre el HLA-DR y la glioxilasa.

En cada locus, puede encontrarse una de varias formas alterativas (alelos) de un gen. Los alelos reconocidos oficialmente en cada locus se designan por el nombre del locus y un número; así, HLA-A1 es el alelo 1 en el locus HLA-A. Los alelos -- que se han asignado en forma tentativa a un locus dado, pero -- que no están oficialmente reconocidos todavía, se designan por una w colocada antes del número, por ejemplo, HLA-DRw1. El reconocimiento oficial elimina la w, ésto es, HLA-DRI.

El sistema HLA es extremadamente polimórfico, pues hay múltiples alelos diferentes en cada locus conocido. Por ejemplo, existen por lo menos 18 alelos distintos en el locus HLA-A y -- por lo menos 32 alelos distintos en el HLA-B. Cada alelo deter

mina un producto. Los productos de los alelos HLA-A, -B, -C, -D, /DR, MB, MT, Te y SB son moléculas que se localizan en la superficie celular y que portan las determinantes antigénicas. Con excepción del HLA-D, que se identifica por una reacción de mezcla de leucocitos (MLR) y del SB, que se identifica por la tipificación con linfocitos sensibilizados, todos los antígenos de la superficie celular se definen serológicamente, por lo general, mediante microtoxicidad. Los productos de los loci C2, C4 son proteínas séricas solubles que pueden identificarse serológicamente o funcionalmente.

DISTRIBUCION, ESTRUCTURA Y FUNCION TISULAR DE HLA

Con base en su distribución tisular y en su estructura, los antígenos HLA se han dividido en 2 clases. Los antígenos de clase I, denominados también antígenos típicos de histocompatibilidad, incluyen a los antígenos HLA-A, -B, y -C. Los antígenos de clase II, llamados también antígenos de las células B, incluyen a los antígenos HLA-D, -DR, MB, MT, Te y SB.

ANTIGENOS DE CLASE I: Se ha descubierto que los antígenos HLA-A, -B y -C se encuentran en prácticamente todas las células humanas. Estructuralmente los antígenos de clase I son una molécula de 2 cadenas. Una de ellas está constituida por una glicoproteína polimórfica con peso molecular de 44,000 determinada por genes en el complejo HLA, que se asocia en forma no covalente con una proteína no polimórfica de peso molecular de 12,000; la beta 2-microglobulina, determinada por un gen del cromosoma 15. La molécula entera está inserta en la membrana celular mediante la cadena glicoproteica de peso molecular de 44,000. Con base en extensos estudios estructurales que han permitido la determinación de la secuencia completa de aminoácidos de la cadena de peso molecular de 44,000 del HLA-B7, se sabe que dicha cadena contiene 337 residuos de aminoácidos y puede dividirse en 3 regiones. Comenzando en el extremo termi-

nal de la molécula, estas regiones son una porción extracelular hidrofílica (residuos 1-281), una porción transmembrana hidrófoba (residuos 282-306) y una porción intracelular hidrofílica (residuos 307-337). La región extracelular hidrofílica se subdivide a su vez en 3 dominios compuestos de los residuos de aminoácidos 1-90, 91-180 y 181-271, respectivamente. El dominio amino terminal (residuos 1-90) porta el sitio de unión de la cadena lateral oligosacárida. El segundo y tercer dominios (residuos 91-180 y 181-271, respectivamente) contienen cada uno un asa con un puente disulfuro similar al de las inmunoglobulinas. Basándose en la comparación de las secuencias de HLA-B7 y HLA-A2, es probable que los determinantes antigénicos HLA residan en el primero o en el segundo (o en ambos) de estos dominios hidrofílicos. Los 24 residuos que conforman la región hidrófoba transmembrana parecen ser suficientemente largos para extenderse a lo largo del centro hidrocarbonada de la bicapa lipídica. La región intracelular hidrofílica puede fosforilarse y se ha postulado que esta reacción permite que las señales extracelulares se transmitan al interior de la célula.

Mucho de lo que se sabe actualmente respecto a la función de los antígenos HLA se basa en las actividades demostradas para los antígenos principales de histocompatibilidad en otras especies. Un huésped los reconoce primordialmente a antígenos de clase I durante el rechazo de injerto tisular. En la citólisis mediada por células que se demuestra in vitro en el rechazo del injerto, los antígenos de clase I son los antígenos blanco que reconocen los linfocitos T citotóxicos. Los antígenos HLA, pueden ser reconocidos en forma independiente por estas células. Sin embargo, la verdadera función fisiológica de la histocompatibilidad de la clase I, se relaciona probablemente con el fenómeno de restricción de histocompatibilidad para la lisis mediada por células infectadas de virus y células por

tadoras de antígenos menores de histocompatibilidad. Cuando -- los linfocitos T son expuestos a un antígeno viral (o de histocompatibilidad menor), lo reconocerán en el contexto de un antígeno de clase I. La actividad lítica de los linfocitos T citotóxicos sensibilizados por dicha exposición está restringida a aquellas células blanco que portan tanto el mismo antígeno viral (o de histocompatibilidad menor) como el mismo antígeno de clase I. Estos linfocitos T no destruirán las células blanco portadoras del mismo antígeno viral (o de histocompatibilidad menor) y un antígeno diferente de clase I, ni destruirán a las células portadoras del antígeno correcto de clase I y un antígeno viral (o de histocompatibilidad menor) diferente. Se ha demostrado que los antígenos HLA de clase I también restringen la destrucción de las células portadoras del antígeno H-Y (masculino) por células femeninas autólogas y la destrucción de las células infectadas con el virus de la influenza. Como dato interesante, el hallazgo inesperado de una célula blanco particular HLA-A2 infectada con el virus de la influenza no era destruido por el linfocito T citotóxico apropiado, condujo al descubrimiento de que este antígeno HLA-A2, aunque serológicamente indistinguibles de otros antígenos HLA-A2, era un mutante con una diferencia estructural identificable.

ANTIGENOS DE CLASE II: Estos antígenos se encuentran principalmente en la superficie de las células inmunocompetentes, incluyendo macrófagos/monocitos, linfocitos T que están en reposo (en cantidades pequeñas), linfocitos T activados y particularmente en los linfocitos B. Los antígenos HLA-D son los antígenos estimuladores de la reacción de mezcla de leucocitos y es esta reacción la que se emplea para definir e identificar a estos antígenos. Puesto que antisueros anti HLA-DR pueden inhibir una reacción de mezcla de linfocitos al interactuar con los antígenos HLA-DR presentes sobre la célula estimulante su-

giere que los antígenos HLA-DR y los antígenos HLA-D por lo me nos están ubicados en proximidad íntima sobre la superficie ce lular. No está claro si los antígenos HLA-D y los HLA-DR son - en realidad idénticos, pero se reconocen por diferentes siste mas de análisis, o si son entidades discretamente diferentes. Debido a que los antígenos HLA-D y los antígenos SB no se pue den definir por antisueros y, por tanto, no pueden aislarse se rológicamente, nada se sabe acerca de su estructura.

Los antígenos HLA-D fueron descubiertos en 1972 por su habi lidad para despertar una reacción de mezcla de leucocitos. Tam bién se piensa que son los antígenos principalmente responsa bles en la reacción injerto-contra-huésped, que correlaciona - in vivo con la reacción de mezcla de linfocitos. Probablemente a través de esta acción, los antígenos de la región HLA-D/DR - intervienen en la fase de sensibilización (es decir, el extre mo aferente) de la citólisis mediada por células. Esto contras ta con la fase efectora (extremo eferente), donde las molécul as de HLA de clase I son importantes como moléculas blanco.

MECANISMOS INMUNOLOGICOS EN LA RELACION MATERNO-FETAL

¿ Porqué sobrevive el aloinjerto fetal? A pesar de los rápidos avances en el campo de la inmunología, no podemos aún contestar satisfactoriamente esta cuestión. En 1953, Keadwar⁴⁸ enumeró varias teorías explicando la supervivencia fetal. Estos factores incluyen los siguientes: (1) la placenta es una barrera anatómica; (2) los antígenos fetales son débilmente expresados; y (3) la respuesta materna inmune está atenuada. Recientes estudios sin embargo, han apuntado a un nuevo e intrigante concepto -que el embarazo exitoso necesita reconocimiento inmunológico y una respuesta inmune materna apropiada y específica. El conocimiento de los mecanismos inmunológicos involucrados - podría llevar a importantes aplicaciones en el tratamiento de pacientes con aborto habitual e infertilidad primaria, en terapia contraceptiva específica, y en el manejo de pacientes con trasplantes o tumores. Comprendiendo los procesos inmunológicos en la reproducción, se puede proporcionar una nueva perspectiva en el estudio de antígenos tisulares. Todo lo anterior si aprendemos a pensar en el reconocimiento y aceptación fetal como la regla y fenómenos iatrogénicos, tales como colocación y rechazo de aloinjertos de tejidos extraños, como la excepción.

ESTRUCTURA PLACENTARIA

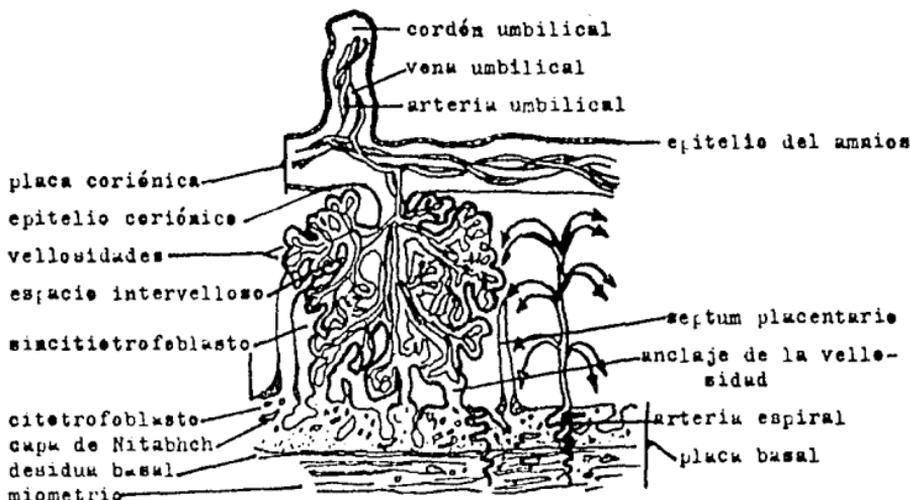
La estructura de la placenta refleja su característica funcional única como fuente exclusiva de nutrición fetal y como interfase inmunológica materno-fetal. La placenta humana está definida como hemocorial en la que la sangre materna y los derivados ectodérmicos coriónicos fetales forman la unión de los sistemas materno y fetal. El componente fetal del límite placentario es el trofoblasto. Las vellosidades maduras tienen un

sincitiotrofoblasto que constituye su armazón, una capa de citotrofoblasto subyacente y una parte central mesenquimatosa -- con capilares, fibroblastos y macrófagos (células de Heftbauer) El citotrofoblasto también se extiende para formar el anclaje de las vellosidades en la placa basal y puede invadir realmente los vasos maternos para formar el trofoblasto endovascular, el cual juega un papel en la regulación del flujo sanguíneo -- placentario. Numerosos brotes sincitiotrofoblásticos y fragmentos membranosos son vertidos en la circulación materna diariamente y depositados en los pulmones, donde no se producen cambios inflamatorios ni tampoco respuesta celular inmune. Las posibles consecuencias inmunológicas de esta abrumadora carga antigénica merecen atención. Jaameri y col.⁴⁹ reportaron un incremento en tales depósitos en la hipertensión inducida por el embarazo.

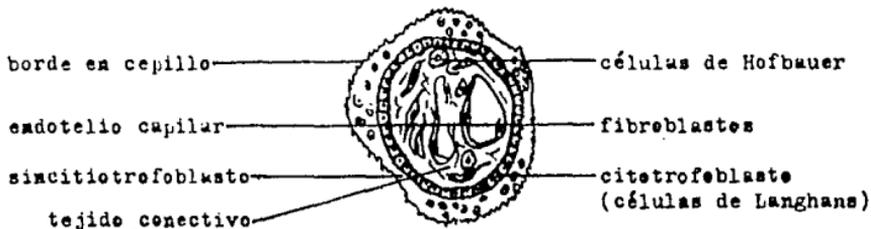
A un nivel ultraestructural, la membrana sincitiotrofoblástica está compuesta de microvellosidades con un glicocálix de sialomucina. Los componentes bioquímicos de la membrana trofoblástica incluyen receptores, proteínas placentarias específicas y glicoproteínas antigénicas. La insulina, transferrina y receptores Fc de IgG están presentes en gran número pero probablemente no funcionan como antígenos trofoblásticos específicos. Las proteínas placentarias únicas, descritas por Klopper,⁵¹ las cuales son producidas por el trofoblasto y secretadas en la circulación materna, incluyen SPI (schwangerschafts protein I), PP5 (proteína placentaria 5), y PAPP-A (proteína A plasmática asociada al embarazo), una proteína relacionada a los sistemas de complemento y de la coagulación. El sincitiotrofoblasto no presenta antígenos HLA; sin embargo, la presencia o ausencia en el citotrofoblasto es una cuestión controversial. -- Los fibroblastos de la parte central de las vellosidades poseen antígenos HLA y puede tener función inmunoabsorbente para los

anticuerpos maternos anti HLA. Hay evidencia de que los blastocistos, antes de la implantación, tienen antígenos HLA detectables. Los antígenos trofoblásticos específicos, el TA_I (antígeno trofoblástico I) y TLX (antígeno trofoblástico-linfocítico de reactividad cruzada) han sido definidos.

DIAGRAMA ESQUEMATICO DE LA ESTRUCTURA
FLACENTARIA



VELLOSIDAD



TEORIAS DE PROTECCION FETAL

Mecanismos generales de supervivencia fetal pueden ser categorizadas sobre la base de los lineamientos de Medawar. La placenta funciona como un tipo de barrera anatómica proporcionando completa separación de las circulaciones materna y fetal. - Se ha propuesto la hipótesis de que el glicocálix de sialomucina actúa como barrera inerte con cargas negativas que repelen a los linfocitos. Actualmente no se cree que el mecanismo anterior pueda funcionar in vivo. Grandes moléculas de origen materno (tales como transferrina) que unidas a receptores trofoblásticos pueden proporcionar una protección de los antígenos fetales alogénicos. La placenta por sí misma parece actuar en una forma inmuneadsorbente para los anticuerpos anti HLA producidos por un embarazo actual pero no por previos. Este resultado ayuda a considerar los altos niveles de complemento encontrados en los líquidos placentarios. Las células de Hofbauer, y posiblemente el trofoblasto por sí mismo puede fagocitar y degradar inmunoglobulinas y complejos inmunes.

La falta de expresión trofoblástica de antígenos HLA podría permitir posiblemente alguna protección inmunológica al feto, pero la producción normal de anticuerpos maternos contra los eritrocitos fetales, inmunoglobulinas, trofoblasto, y antígenos HLA disputa la teoría de débil expresión de antígenos fetales.

La respuesta inmune materna puede estar atenuada sistemáticamente o localmente. Ha sido demostrada una función de células T, normal o ligeramente deprimida, evidenciada por una disminución en la respuesta a la prueba de la tuberculina, rubéola y varicela, daño marginal de rechazo de injerto e involución tímica. Otra atenuación puede ser mediada por poblaciones locales supresoras de células T. El medio ambiente uterino parece conferir algún privilegio puesto que los blastocistos son destruidos en sitios extrauterinos. Beer y Billingham demuestran

ron que el útero de roedores no embarazadas muestran rechazo normal de injertos cutáneos, mientras que el útero embarazado mostró prologación no específica de supervivencia del injerto. En otros estudios este grupo investigador demostró hipertrofia de nódulos linfáticos en roedores preñados y una disminución en el tamaño de la camada después de linfadenectomía. La transferencia adoptiva de células de nódulos linfáticos aórticos, suprimieron la respuesta de anticuerpos a injertos cutáneos paternos, un descubrimiento que sugiere desarrollo de función linfocítica supresora. En el humano, el tamaño de los ganglios linfáticos locales está disminuido durante el embarazo, pero este cambio es debido primariamente a la disminución de la celularidad de los centros germinales y un incremento de la proporción de células T, como resultado.

Varias sustancias supresoras, tales como hormonas y proteínas del embarazo, han sido propuestas como atenuantes locales de la respuesta inmune no específica y de las cuales ya hemos comentado.³⁵

ANTIGENOS HLA Y EMBARAZO

La evidencia para el papel de mecanismos inmunológicos específicos en la supervivencia fetal humana fué notada inicialmente en los estudios que reportaron una incrementada incidencia de la participación de antígenos HLA entre cónyuges con abortos espontáneos repetidos en comparación con controles de fertilidad normal. Trabajos previos en roedores que habían sugerido este concepto habían demostrado un incremento en el tamaño de la camada y peso placentario en apareamientos alogénicos --- más que en apareamientos singénicos e incrementada viabilidad en fetos que fueron MHC incompatibles con la madre. Estos hallazgos sugirieron la importancia del complejo mayor de histocompatibilidad en el desarrollo de "vigor híbrido". En relación con esta teoría está el descubrimiento de la mujer que ha

bía tenido múltiples abortos habiendo logrado más tarde un exitoso embarazo después de cambiar de pareja, resultado que sugiere un mejoramiento biológico de la incompatibilidad de la pareja con el nuevo compañero sexual.

Gill revisó y sintetizó muchos de los estudios que han demostrado una correlación entre abortos espontáneos repetidos idiopáticos y la participación de antígenos HLA entre cónyuges. El concluyó que la participación del antígeno es probablemente más importante cuando valora los múltiples locus (esto es, participación de al menos 2 antígenos) y parece tener la mayor influencia en el locus HLA-D. En este caso, la frecuencia global de participación de 2 o más antígenos fué 0.08 para los grupos control y 0.24 para las abortadoras, 50% de las abortadoras compartieron antígenos en el locus HLA-A (1.5 veces los controles), 30% compartieron antígenos en el locus HLA-B (1.3 veces los controles), y 65% compartieron antígenos en el locus HLA-D (3.1 veces los controles). Estudios adicionales han sustentado y también refutado esta teoría.

¿Porqué está relacionada la participación HLA con la reproducción? La teoría más frecuentemente aceptada mantiene que una incompatibilidad alogénica es necesaria a un HLA o estrechamente ligada a un locus de reconocimiento materno y el desarrollo de una respuesta inmune protectora. La pérdida de tal reconocimiento puede favorecer una reacción incontenible de rechazo por medio de inmunidad mediada por células y respuesta de anticuerpos a los antígenos fetales extraños.⁵³

MATERIAL Y METODOS

Fueron estudiadas 10 pacientes provenientes del servicio de Urgencias de Ginecología y de la Consulta Externa de Atención Prenatal. De estas pacientes 5 presentaban Hipertensión inducida por el embarazo y las 5 restantes cursaban con embarazo normal.

La hipertensión inducida por el embarazo fué definida como la hipertensión aguda desarrollada a partir de la semana 20 de la gestación asociada con edema y/o proteinuria. El incremento de la tensión arterial debe ser por arriba de 140/90 mm Hg, -- con un incremento de la presión sanguínea diastólica al menos de 20 mm Hg arriba de los niveles presentados previamente durante el embarazo.

Los criterios de inclusión utilizados en el grupo, clasificado como I fueron:

I.- Embarazo complicado con hipertensión inducida por el mismo con cifras tensionales diastólicas mayores de 100 mmHg clasificadas como hipertensión moderada y severa.

Los criterios de exclusión:

I.- Transtornos que propicien hipertensión independientemente del embarazo como: hipertensión esencial, enfermedad cardiovascular hipertensiva o nefropatía hipertensiva.

II.- Enfermedades sistémicas.

III.- Tabaquismo positivo.

En el grupo etiquetado como II los factores de inclusión -- fueron:

I.- Embarazos de término con curso normal.

2.- Primigestas.

Los factores de exclusión en este grupo II:

I.- Antecedentes de infección urinaria, amenaza de aborto o de parto prematuro.

2.- Enfermedades sistémicas coexistentes con el embarazo.

A las 10 pacientes se les extrajo 20 cc de sangre venosa y se le adicionó heparina como elemento anticoagulante .1 ml y - posteriormente se procesó según el método de Terasaki con un - tiempo máximo entre extracción y procesamiento de 2 hrs.

PRUEBA DE MICROGOTEO PARA HLA-A,-B, -C y -D

ANTIGENOS SEGUN TERESAKI

La prueba de microgoteo de linfocitos citotóxicos introducida en 1964, ha ganado aceptación universal como el método de elección para pruebas de antígenos HLA. Aunque los principios - básicos. Aunque el procedimiento básico inicial ha permanecido inalterable, la prueba fué modificada en 1968. Tal vez el factor más importante en el desarrollo de esta prueba fué la tipificación de los linfocitos B. Los linfocitos B tienen unas series completamente separadas de antígenos polimórficos que ahora parecen ser específicos del locus HLA-D.

La prueba básica de citotoxicidad microlinfocítica consiste en la reacción de 0.001 ml. de linfocitos con 0.001 ml de anticuerpos, seguidos por la adición de 0.005 ml. de complemento - de conejo.⁵²

RESULTADOS

Las 10 pacientes seleccionadas para nuestro estudio fueron clasificadas en 2 grupos:

GRUPO I: En este grupo se incluyeron 5 pacientes que presentaron hipertensión inducida por el embarazo.

GRUPO II: Incluidas en éste, 5 pacientes con embarazo de curso normal y que constituirán el grupo control del estudio.

GENERALIDADES DEL GRUPO I

TABLA No. I

EDAD Y PARIDAD

PACIENTE	EDAD	ANTECEDENTES OBST.
1	28 años	GII PI AO CO
2	31 años	GIV PI AII CO
3	26 años	GI FO AO CO
4	32 años	GIII PII AO CO
5	30 años	GV FO AII CII

Lo anterior muestra que el 100% de las pacientes fueron mayores de 25 años y de éstas el 60% fué mayor de 30 años. En cuanto a los antecedentes obstétricos, sólo I de las pacientes (20%) fué primigesta y las restantes 4 (80%) fueron: - secundigesta I (20%), tercigesta I (20%) y multigestas 2 (40%)

TABLA No. 2

 EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DEL ESTUDIO

PACIENTE	EDAD GESTACIONAL
I	33 semanas 3 días
2	33 " 5 "
3	33 "
4	38 " 6 "
5	39 " 5 "

Al momento del estudio, que fué a su ingreso hospitalario, 3 de las pacientes (60%), presentaron embarazo de 33-34 semanas y sólo 2 (40%) presentaron embarazo de término. Estas 2 - últimas pacientes se ingresaron sin trabajo de parto.

TABLA No. 3

 HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO

PACIENTE	TENSION ART.	PROTEINURIA	EDEMA
I	150/100 mm Hg	huellas	++
2	160/110 " "	5 g/lto.	+++
3	190/120 " "	2.5 "	+++
4	160/110 " "	no realizado	++
5	140/100 " "	1.0 "	+

De acuerdo al cuadro anterior 2 pacientes (40%) se clasificaron dentro de la forma leve de la enfermedad presentando cifras diastólicas menores de 110 mmHg y 3 (60%) como hipertensión severa.

TABLA No. 4

CUADRO CLINICO

FACIENTE	SINTOMATOLOGIA VASOESPASTICA	REFLEJOS OSTEOTENDINOSOS
-		
1	si	normales
2	si	discretamente elev
3	no	aumentados
4	no	normales
5	no	aumentados

Las pacientes presentaron un cuadro clínico variable, sólomente una (20%) presentó sintomatología vasoespástica acompañada de aumento discreto de los reflejos osteotendinosos.

TABLA No. 5

RESULTADOS DEL EMBARAZO

FACIENTE	SEXO DEL PRODUCTO	PESO	APGAR	VIA
1	aún embarazada al momento del estudio			
2	masculino	1,615 grs.	3-7-9	C
3	masculino	1,400 "	3-6-6	C
4	masculino	3,600 "	8-10-10	C
5	femenina	3,850 "	8-9-9	C

Al momento del estudio, a 4 de las pacientes se les había resuelto su embarazo por vía abdominal. De acuerdo con la edad gestacional, 2 de los productos pesaron abajo de 2 kg. y 2 (40%) fueron de peso superior a los 3,500 grs. La calificación Apgar también fué de acuerdo a la edad gestacional.

GENERALIDADES DEL GRUPO II

TABLA No. 6

PACIENTE	EDAD	ANTECEDENTES OBST.
6	26 años	GI PO AO CO
7	23 años	GI PO AO CO
8	24 años	GI PO AO CO
9	23 años	GI PO AO CO
10	18 años	GI PO AO CO

Todas las pacientes estudiadas en el grupo control y por lo tanto con un curso normal del embarazo fueron primigestas y de éstas sólo una (20%) fué mayor de 25 años.

TABLA No. 7

EDAD GESTACIONAL Y
TRABAJO DE PARTO

PACIENTE	EDAD GESTACIONAL	BORRAMIENTO	DILATACION
6	40 semanas 4 días	40%	cerrado
7	39 " 2 "	50%	3 cm.
8	35 " 3 "	50%	4 cm.
9	38 " 3 "	60%	3 cm.
10	39 " 6 "	50%	4 cm.

De las pacientes control, 4 de ellas presentaron embarazo - de término (80%). El 100% de ellas con trabajo de parto que ha bía propiciado modificaciones cervicales.

TABLA No, 8

RESULTADOS DEL EMBARAZO

PACIENTE	SEXO DEL PRODUCTO	PESO	APAR	VIA
6	femenino	3,450	gr 8-9-9	C
7	masculino	3,275	" 8-8-8	C
8	femenino	2,800	" 9-9-10	P
9	femenina	3,100	" 8-9-9	P
10	masculino	2,950	" 8-9-9	C

El 60% de las pacientes presentó problemas obstétricos ajenos a la hipertensión que motivó la resolución del embarazo -- por vía abdominal. Sólomente 2 de los productos (40%) pesaron menos de 3 kg.

TABLA No. 9

FENOTIPOS HLA DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS

PACIENTE	FENOTIPO HLA
1	A2 A10 B5 Bw22 Cw3 Cw5
2	A3 A9 B13 B37 Bw49 Cw2 Cw4
3	A26 Aw30 B8 Bw39 Cw3
4	A11 A29 B17 Bw22 Cw4
5	A2 A25 B7 B40 Cw2 Cw3
6	A1 A30(31) B12 B35 Cw3 Cw4
7	A10 A11 B5 B8 Cw4
8	A2 A10 B7 B8 Cw3
9	A10 A23 B12 B13 Cw3 Cw5
10	A1 A28 B14 Bw60 Cw3 Cw4

El antígeno HLA que estuvo expresado en mayor número de pacientes fué el Cw3; estuvo presente en 3 pacientes hipertensas (60%) y en 4 con embarazo de curso normal (80%). Los antígenos Cw2 y Cw4 se presentó en el 40% de las pacientes hipertensas y sólo el antígeno Cw4 se expresó en el 40% de las embarazadas normales, sin que se haya expresado el antígeno Cw2.

El objetivo de este trabajo fué comparar la plantilla de antígenos HLA expresada fenotípicamente en 10 paciente, de las cuales 5 cursaban con embarazo complicado con hipertensión inducida por el mismo y las otras 5 con embarazos normales.

Los resultados mostraron que 2 de las pacientes hipertensas presentaron un antígeno en común del grupo HLA-A y que es el A2 y el antígeno Cw3 presente en 3 pacientes (60%). Comparado este grupo con el grupo II de las pacientes normales sólo una paciente presentó el antígeno A2 (20%) y 4 (80%) tuvieron expresión del antígeno Cw3.

En 1978 se realizaron investigaciones publicadas por Terasaki donde se determinó que el 54% de la población mexicana presenta el fenotipo A2, el 20% el fenotipo Cw3, el 29% el Cw4 y el 4% el Cw2. Los resultados de nuestro estudio se encuentran acordes con las frecuencias expresadas anteriormente por lo que no se puede concluir una asociación entre antígenos específicos y la entidad patológica denominada hipertensión inducida por el embarazo.

Sin embargo, ésto no necesariamente significa que esta enfermedad no esté de algún modo mediado por factores inmunológicos. Puesto que se ha demostrado que la manipulación de las respuestas inmunes maternas celular o humoral afectan factores tales como el drenaje linfático uterino, peso placentario y el peso fetal, es posible que otras condiciones tales como dosis antigénicas cuantitativamente mínimas, interacción de varios antígenos e más probablemente, antígenos específicos de cada órgano sean importantes en la etiología de entidades patológicas tales como la hipertensión inducida por el embarazo.

Ya que no se ha comprobado la presencia de predisposición genética ni de incompatibilidad materno-fetal incrementada, se

podría suponer que cualquier proceso inmunológico relacionado al desarrollo de la hipertensión inducida por el embarazo podría estar relacionada con antígenos específicos del tejido fetoplacentario. Realmente estudios previos han demostrado depósitos de inmunoglobulinas en las membranas basales glomerulares de las pacientes preeclámpticas, reacción cruzada entre antígenos placentarios y renales y la producción de síndromes semejantes a la hipertensión inducida por el embarazo causados por suero antiplacentario en animales. Lo anterior sugiere estos tipos de mecanismos inmunológicos podrían estar involucrados en la patogénesis de esta enfermedad.

Es necesario que se realicen estudios más profundos en el campo inmunológico con el uso de modernas técnicas sobre una muestra significativa de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- I.- Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JWT, Malines r. Mayer histo-- compatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. Am J Obstet Gynecol 1981;141:981.
- 2.- Fritchard JA. Changes in blood volume during pregnancy and delivery. Anesthesiology 1965;26:393.
- 3.- Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1972;112:440.
- 4.- Pirani BBK, Campbell DM, MacGillivray I. Plasma volume in normal first pregnancy. J Obstet Gynecol Br Commonw 1973; 80:884.
- 5.- Lund CJ, Demevar JC. Blood volume during pregnancy: significance of plasma and red cell volumes. Am J Obstet Gynecol 1967;98:393.
- 6.- Peck TM, Arias F. Hematologic changes associated with pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1979;22:785.
- 7.- Efarti P, Presenty B, Margolish M, Rosenszahn L. Leukocyte of normal pregnant women. Obstet Gynecol 1964;23:429.
- 8.- Kuvin SP, Brecher G. Differential neutrophile counts in - pregnancy. N Engl Med 1962;266:877.
- 9.- Lowenstein L, Mamlage CA. The bone marrow in pregnancy and the puerperium. Blood 1957;12:261.
- 10.- Mitchell GW, Jacobs AA, Hadded V. The role of the phagocyte in host-parasite interaction: metabolic and bactericidal activities of leukocytes in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1970;108:805.
- 11.- Ramsdale EH, Monebray JP. Positive NBT test in pregnancy. Lancet 1973;1:1246.
- 12.- Sjerksen B, Soderstrom T, Damber MG, et al. Polymerphuclear leukocyte function during pregnancy. Scand J Immunol 1978;8:257.

- 13.-Teisner B, Hau J, Tucker M, et al. Circulating C3, C4, and C3 split products (C3 and C3d) during normal pregnancy. Am J Reprod Immunol 1982;2:309.
- 14.-Gallery ED, Raftos J, Gyory A, et al. A prospecty study of serum complement (C3 and C4) levels in normal human pregnancy: effect on development of pregnancy-associated hypertension. Aust NZ J Med 1981;11:243.
- 15.-Tedder RS, Nelson M, Eisen V. Effect on serum complement - of normal and pre-eclamptic pregnancy and of oral contraceptives. Br J Exp Pathol 1975;56:389.
- 16.- McLaren JA, Thornes RD, Roby CC, Reid, DE. An Immunological characteristic of the serum of normal pregnancy. Am J Obst Gynecol 1959;78:939.
- 17.-Gall SA, Halbert SO, Antigenic constituents in pregnancy - which are undetectable in normal non-pregnant female or male plasma. Int Arch Allergy 1972;42:503.
- 18.-Lin TN, Halbert SP, Keifer D, Spellacy WN, Gall SA. Characterization of four human pregnancy associated plasma proteins. Am J Obstet Gynecol 1974;118:223.
- 19.-Lin TN, Halbert SP. Immunological comparison of various - human pregnancy-associated plasma proteins. Int Arch Allergy Appl Immunol 1975;48:101.
- 20.-Lin TN, Halbert SP, Spellacy WN. Measurement of pregnancy-associated plasma proteins during human gestation. J. Clin Invest 1974;54:576.
- 21.-Lin TN, Halbert SP, Spellacy WN, Gall SA. Human pregnancy associated plasma proteins during the postpartum period. Am J Obstet Gynecol 1976; 124:362.
- 22.-Von Schoultz B, Stighands T, Tarnik A. Inhibitions of PHA-induced lymphocyte stimulation by pregnancy zone protein - PEBS. Lett 1974;38:23.
- 23.-Bischof P, Hughes G, Klapper A. Relationship of obstetri--

- cal parameters to the concentration of pregnancy-associated plasma proteins A. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:494.
- 24.-Beckman G, Scholz BV, Stigbrand T, The pregnancy zone protein and fetal welfare. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1974;53:59.
- 25.-Damber MG, Von Schoultz B, Dolheim P. Prognostic value of the pregnancy zone protein during early pregnancy in spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 1978;51:677.
- 26.-Birkland SA, Teisner B, Schelling W, Kemp E, Pedersen GT et al. Effect of pregnancy zone protein on leukocyte migration transformation and rosette formation by lymphocytes. *Acta Path et Micro Scand* 1979;87:235.
- 27.-Bohn H, Winkler W. Isolierung und charakterisierung des plazenta-proteins PP5. *Arch Gynaekol* 1977;223:179.
- 28.-Hammarstrom L, Fuchs T, Smith CIE. The immunosuppressive effect of human glycoproteins and their possible role in the non-rejection process during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58:417.
- 29.-Clemons LE, Siiteri PK, Stites DP. Mechanisms of immunosuppression of progesterone on maternal lymphocyte activation during pregnancy. *J Immunol* 1979;122:1978.
- 30.-Studd JWW, Immunoglobulins in normal pregnancy, pre-eclampsia and pregnancy complicated by the nephrotic syndrome. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1971;78:786.
- 31.-Amine N, Tanizawa O, Miyai K, et al. Changes in serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM, and IgE during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1978;52:415.
- 32.-Fahey JL, Robinson AG. Factors controlling serum and globulin concentrations. *J Exp Med* 1963;118:845.
- 33.-Klapper DG, Mendenhall H. Immunoglobulin D concentration in pregnant women. *J Immunol* 1971;107:912.
- 34.-Sulevic V, Peljakovic L. Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) - in normal and high risk pregnancy. *Act Eur Fertil* 1973;4:8

- 35.-Lewis MD, Coulam MD, et al. Immunologic mechanisms in the maternal-fetal relationship. 1986;61:655-662. Mayo Clin - Proc.
- 36.-Houwert de Jong et al. Humoral immunity in normal and complicated pregnancy. Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol 1985;-19:205-214.
- 37.-Massebri MD, Benedetto, MD, et al. Immune complexes in - pre-eclampsia and normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol. - 1985;152:578.
- 38.-Houwert de Jong MH, Te Velde ER, Nefkens MJJ, et al. Immune complexes in skin of patients with pre-eclamptic toxemia. Lancet, ii, 387.
- 39.-Strelkavkas AJ, Wilson BS, Dray S, Dodson M. Inversion of levels of human T and B cells in early pregnancy. Nature 1975;256:331.
- 40.-Strelkavkas AJ, Wilson BS, Dray S. Longitudinal studies showing alterations in levels and functional responses of T and B lymphocytes in human pregnancy. Clin Exp Immunol - 1978;32:531.
- 41.-Sridama V, Pacini P, Yang S, Moawad A, et al. Decreased - levels of helper T cells. N Engl J Med 1982;307:352.
- 42.-Sridama V, et al. T-cell subsets in patients with pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1983;147:566.
- 43.-Lawrance R, Church JA, et al. Immunological mechanisms in maintenance of pregnancy. Ann Allergy 1980;44:166.
- 44.-Alanen A, Lassila O. Deficient natural Killer cell function in pre-eclampsia. Obstet Gynecol 1982;60:631.
- 45.-Faulk P, Sanderson AK, Temple A. Distribution of MHC antigens in human placental chorionic villi. Transplant Proc 1973;9:1370.
- 46.-Faulk P, Johnson FM, Immunological studies of human placentae: identification and distribution of proteins in mature chorionic villi. Clin Exp Immunol 1977;27:365.

- 47.-Galbraith RM, Kantor RRS, Ferrara GB, Ades EW. Differentia-
anatomical expression of transplantation antigen within --
the normal human placental chorionic villus. Am J Reprod I
Immunol 1981;1:331.
- 48.-Medawar FB. Some immunological and endocrinological proble-
ms raised by the evolution of viviparity in vertebrates. 3
Symp Soc Exp Biol 1953;7:320-338.
- 49.-Fijnenberg R, Robertsen WB, Brosens I, Dixon G. Trofoblast
invasien and the establishment of haemochorial placenta---
tion in man and laboratory animals. 1981;2:71-92.
- 50.-Jazneri KEU, Koivuniemi AP, Carpen EO. Occurrence of tropho-
blasts in the blood of toxæmic patients. Gynaecologia 196
1965;160:315.
- 51.-Klepper A. The new placental proteins. Placenta 1980;1:77.
- 52.-Terasaki PD, et al. Microdotlet testing for HLA-A, -B, -C
and -D antigens. A.J.C.P. 1978;69:103-117.
- 53.-Balasch J, Mirapeix E, Borche L, et al. Further evidence
against preeclampsia as an immune complex disease. Obstet
and Gynec. 1981;58:435-37.