

11217
1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.**

**IDENTIFICACION DEL POLIMORFISMO DE LOS GENES DEL
COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN FAMILIAS
MEXICANAS CON PREECLAMPSIA Y FISIOPATOGENIA DE LA
ENFERMEDAD.**

SECRETARIA DE SALUD

SECRETARIA DE SALUD
SECRETARIA DE SALUD
SECRETARIA DE SALUD

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A
DR. JUAN LUIS ABOITES LUCERO**



MEXICO, D.F.,

OCTUBRE DEL 2003

TESIS CON
FALLA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

IDENTIFICACION DEL POLIMORFISMO DE LOS GENES DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN FAMILIAS MEXICANAS CON PREECLAMPSIA Y FISIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD.

AUTOR DE TESIS



Dr. Juan Luis Aboites Lucero.

Residente de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México. O.D.

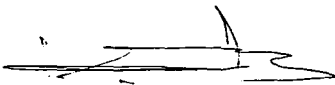
TUTOR DE TESIS



Dr. Arturo Ortiz Pavón.

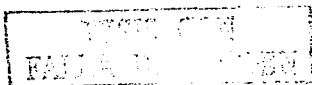
Jefe de Enseñanza del servicio de Ginecología y Obstetricia del HGM. O.D.

CO-ASESOR DE TESIS

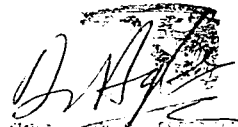


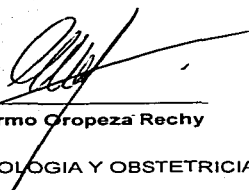
Dr. Julio Granados Arriola.

Investigador titular del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Sistema Nacional de Investigadores SNI Nivel III.



AUTORIZACION


SECRETARÍA DE ESTADÍSTICAS
ECONÓMICAS DE ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
C. 100. 00. M



Dr. Guillermo Gropeza Rechy

JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL HGM. O.D.



Dr. Arturo Ortiz Pavón

JEFE DE ENSEÑANZA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL HGM. O.D.

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

**IDENTIFICACION DEL POLIMORFISMO DE LOS GENES DEL
COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN
FAMILIAS MEXICANAS CON PREECLAMPSIA Y FISIOPATOGENIA
DE LA ENFERMEDAD.**

Este trabajo quedo registrado y aprobado por
El comité de Ética y la Dirección de Investigación del
Hospital General de México O.D.
Con clave DIC/01/406B/03/069.

Así como la ampliación del estudio en Julio del 2003

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

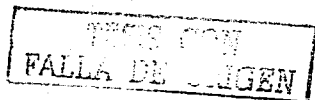
IDENTIFICACION DEL POLIMORFISMO DE LOS GENES DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN FAMILIAS MEXICANAS CON PREECLAMPSIA Y FISIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD.

RECONOCIMIENTO

Este trabajo se realizó con la ayuda del Dr. Julio Granados Arriola.

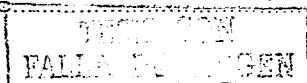
Investigador Titular del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Gracias por todo su apoyo.



INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
GENETICA Y PREECLAMPSIA.....	3
PATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA.....	4
IMPLANTACION ANORMAL.....	5
FACTORES INMUNOLOGICOS.....	5
PEROXIDACION LIPIDICA.....	6
DISFUNCION ENDOTELIAL.....	8
CAMBIOS EN EL SISTEMA DE COAGULACION.....	9
DESBALANCE PROSTACICLINA-TROMBOXANO.....	10
FACTORES GENETICOS.....	11
ENFERMEDADES MATERNAS PREDISONENTES.....	12
RENINA ANGIOTENSIA-ALDOSTERONA.....	14
HEMODINAMICA.....	15
HIPERTENSION ARTERIAL.....	17
PROTEINURIA.....	19
COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	24
ORGANIZACION GENOMICA DEL MHC.....	26



BIOSINTESIS Y EXPRESION DE LOS ANTIGENOS HLA.....	28
POLIMORFISMO DEL MHC.....	29
METODOS PARA LA DETECCION DE ANTIGENOS HLA.....	30
HLA Y ENFERMEDAD.....	32
PREECLAMPSIA Y SU RELACION CON EL HLA.....	33
PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	35
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.....	35
HIPOTESIS.....	36
OBJETIVOS.....	36
DISEÑO.....	37
METODOLOGIA.....	37
POBLACION EN ESTUDIO.....	38
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	38
VARIABLE INDEPENDIENTE Y DEPENDIENTE.....	38
ACTIVIDADES Y PROCEDIMIENTOS.....	39
OBTENCION DE DNA.....	39
TIPIFICACION DE GENES DE MCH.....	41
ANALISIS DE DATOS.....	42
ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	42
RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	43

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

RECURSOS DISPONIBLES.....	43
RESULTADOS.....	44
DISCUSION.....	46
BIBLIOGRAFÍA.....	48

ESTE CON
FALLA EN EL SEN

IDENTIFICACION DEL POLIMORFISMO DE LOS GENES DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN FAMILIAS MEXICANAS CON PREECLAMPSIA Y FISIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD.

RESUMEN

JUSTIFICACIÓN: Varios estudios muestran que el Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) participa en la fisiopatogenia de la hipertensión arterial inducida por el embarazo

HIPÓTESIS: Existen marcadores genéticos dentro del MHC que predicen el desarrollo de preeclampsia.

OBJETIVO: Determinar los haplotipos del MHC en mujeres con preeclampsia al igual que en sus esposos y hermanas. Descripción de la fisiopatogenia de la enfermedad.

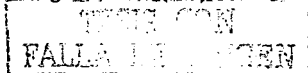
DISEÑO: Estudio prospectivo, descriptivo en familiares (esposos y hermanas) y pacientes con preeclampsia captadas en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de México.

VARIABLES POR ANALIZAR: Alelos del MHC, pacientes con preeclampsia y sus familiares.

PROCEDIMIENTOS: Reclutar pacientes con preeclampsia y familiares, obteniéndose de ellas DNA a partir de células mononucleares de sangre periférica para la determinación de alelos HLA.

RESULTADOS: Tipificación de los alelos HLA-DR, mediante oligonucleótidos específicos de alelo (ASO), posterior a la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa(PCR).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Para analizar las diferencias entre los casos y controles, se analizaron pruebas de estadística no paramétrica tales como Chi cuadrada y exacta de Fisher, estableciendo el riesgo relativo (RR) como razón de



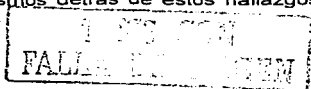
momios (OR) y corrigiendo el valor de "p" por el número de comparaciones (método de Bonferroni) todo ello usando el paquete estadístico EPIINFO.

INTRODUCCION

La preeclampsia (PE) es una enfermedad exclusiva de la gestación humana, que lleva a morbimortalidad perinatal elevada y que se caracteriza por el aumento de la presión arterial y proteinuria durante la segunda mitad de la gestación. Se presenta en todas las poblaciones con una incidencia general que varía entre el 5 y 7%; sin embargo, diferencias geográficas, socioeconómicas y raciales hacen que la incidencia en algunas áreas sea hasta tres veces mayor.

El diagnóstico actual de PE se basa en criterios clínicos y de laboratorio, según el reporte de la National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy.(1) Se define como preeclampsia a la presencia de una presión arterial sistólica \geq a 140 mmHg ó presión arterial diastólica \geq a 90 mmHg, asociada a proteinuria, considerada como una excreción \geq 0.3g de proteínas en orina de 24 horas, que equivale a un valor \geq 30mg/dl (\geq 1 + por tira reactiva) en una muestra al azar. Estos hallazgos deben ser detectados a partir de la semana 20 de gestación en una mujer previamente sana.

La PE se ha definido como la enfermedad de las múltiples teorías, dado que ninguna de ellas ha podido explicar en la totalidad su origen y desarrollo. Hay algunos hallazgos comunes y constantes en las pacientes que desarrollan PE, tales como invasión superficial del citotrofoblasto endovascular en las arterias espirales, una exagerada respuesta inflamatoria y una inapropiada activación de las células endoteliales. (2) Pero los mecanismos detrás de estos hallazgos son

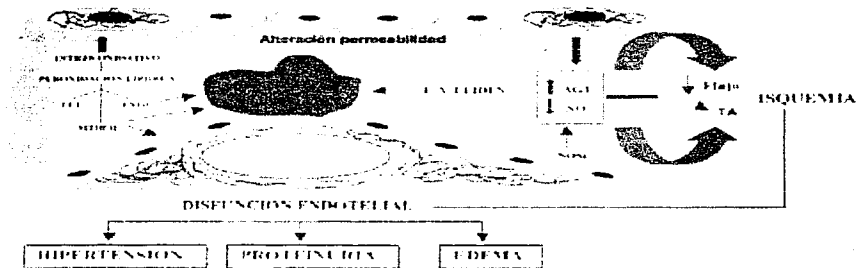


desconocidos. Estudios previos han mostrado que la presencia de bajo consumo de calcio en la dieta previo a la gestación, primigravides, incremento en la edad materna, hipertensión arterial crónica, obesidad, raza negra, diabetes gestacional, nivel socio-económico bajo, antecedente personal de PE y gestación múltiple son factores de riesgo para el desarrollo de la PE. Recientemente se ha sugerido como factores de riesgo para presentar esta entidad el incremento de triglicéridos y colesterol LDL, la disminución del colesterol HDL, hiperhomocisteinemia, infecciones del tracto genitourinario y mala adaptación inmune; (3,4) sin embargo, en conjunto ellos no explican el desarrollo de la enfermedad.

GENETICA Y PREECLAMPSIA

Aunque la mayoría de casos de PE son esporádicos, se acepta que factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad; sin embargo, la forma de herencia no sigue los modelos clásicos de herencia Mendeliana. Estudios en familias han determinado que las familiares en primer grado de consanguinidad de una mujer con PE tienen 4 a 5 veces mayor riesgo de presentar la enfermedad. Igualmente las familiares en segundo grado tienen un riesgo incrementado de 2 a 3 veces, comparado con aquellas mujeres en cuyas familias no hay historia de PE. (5,6) Este tipo de predisposición familiar apoya la definición de la PE como una enfermedad compleja, donde los factores genéticos que contribuyen a su origen suelen ser múltiples, interactuando dos o más genes entre sí, *herencia poligénica*, o al interactuar dos o más genes con diferentes factores medio-ambientales, *herencia multifactorial*, donde heterogeneidad genética del individuo determina diferentes respuestas a un factor externo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

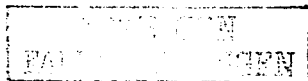


Esquema de disfunción endotelial en preeclampsia, en la que podrían intervenir diferentes factores analizados desde la perspectiva genética

PATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA

INSUFICIENCIA PLACENTARIA

Debido a que la preeclampsia sólo se presenta durante el embarazo y, aparentemente, requiere de la presencia de la placenta para iniciarse, la mayoría de las evidencias señalan como punto de partida de la enfermedad la insuficiencia placentaria. Una pobre perfusión placentaria puede presentarse por implantación anormal (mediada genética y/o inmunológicamente), enfermedad microvascular y/o aumento de tamaño placentario.

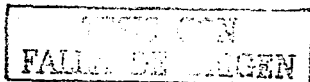


IMPLANTACION ANORMAL

Cuando ocurre el proceso de implantación embrionaria en el ser humano, las células trofoblásticas desplazan, disocian y sustituyen a las células epiteliales de la decidua materna, siguiendo con invasión de la membrana basal y del estroma subyacente hasta finalizar en cambios en la estructura vascular uterina. Para ello, se producen una serie de cambios: durante los estadios tempranos del embarazo, se presentan cambios histológicos en las arterias terminales espirales, situadas en la decidua materna, que se caracterizan por desintegración de la lamina elástica interna, por lo que sólo permanece una delgada capa de membrana basal entre el endotelio y la capa muscular. El siguiente cambio ocurre entre las semanas 6 y 12 de la gestación, período en el cual las arterias espirales son invadidas por tejido trofoblástico extraembrionario, que sustituye a las células endoteliales y permite su dilatación. Posteriormente, la invasión alcanza las arterias radiales del miometrio, durante las semanas 14 a 20 de la gestación. Los cambios descritos en la estructura vascular permiten que se dilaten estas arterias, disminuyendo así la resistencia útero-placentaria y, con ello, aumentando el flujo a través de las mismas. Sin embargo, en la preeclampsia la irrupción trofoblástica no alcanza a las arterias radiales, por lo que se produce un aumento en la resistencia vascular, lo cual se traduce en una disminución de la circulación útero-placentaria.

FACTORES INMUNOLOGICOS

Diversos estudios han reportado que la preeclampsia aparece con más frecuencia durante el primer embarazo; es mayor su incidencia cuando ocurre cambio de paternidad y, disminuye su incidencia mientras mayor sea la actividad sexual que antecede a la concepción. Estos hechos se compaginan con la idea de la existencia de mecanismos inmunes involucrados en el proceso, por lo que algunos investigadores han propuesto que el reconocimiento inmunológico en el embarazo es esencial para el éxito del mismo, pues además de permitir prevenir el rechazo del hemialoinjerto (la mitad de la carga genética es paterna), faculta el estímulo

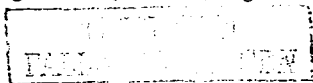


para la descarga de citoquinas y factores de crecimiento, los cuales promueven la progresión y desarrollo del producto de la concepción .

En la preeclampsia se han encontrado diferentes alteraciones inmunológicas. Con relación al compromiso de la inmunidad humoral, se ha reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas (IgG e IgM), de anticuerpos bloqueadores y de las fracciones del complemento C3 y C4. En la preeclampsia existe, en contraste con embarazos normales, una respuesta inadecuada de anticuerpos maternos, donde el sistema retículo endotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a su circulación, con lo que se forman complejos inmunes, que causan daño vascular y activación del sistema de la coagulación. En referencia a la inmunidad celular, se sabe que los antígenos fetales inducen reacciones de inmunidad mediada por células. Por otra parte, se sabe que la decidua media el reconocimiento inmunológico del trofoblasto. Además, se ha identificado un antígeno del sistema mayor de histocompatibilidad con escasa heterogeneidad (pocos epitopes) conocido como HLA-G, que se encuentra expresado casi exclusivamente a nivel del citotrofoblasto, y que se piensa está en relación con el reconocimiento y mantenimiento del embarazo. También, se ha hallado en la preeclampsia una mayor actividad de neutrófilos, lo que contribuye a la lesión vascular por liberación diferentes agentes.

PEROXIDACION LIPIDICA

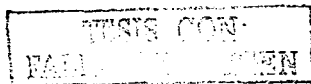
La peroxidación lipídica es un proceso que ocurre normalmente a bajos niveles en todas las células y tejidos. Involucra la conversión oxidativa de ácidos grasos insaturados a productos primarios conocidos como hidroperóxidos, lo cual surge de un proceso de ataque por radicales libres. La reacción se inicia, cuando el radical libre le quita un átomo de hidrógeno a una cadena lateral de un ácido graso poliinsaturado, lo cual deja un electrón desapareado sobre un átomo de carbono. A su vez, el radical carbono así formado reacciona con el oxígeno, con lo cual se crea el radical peróxilo, que es altamente reactivo y puede unirse a proteínas de membrana o a cadenas laterales de ácidos grasos adyacentes, originándose con

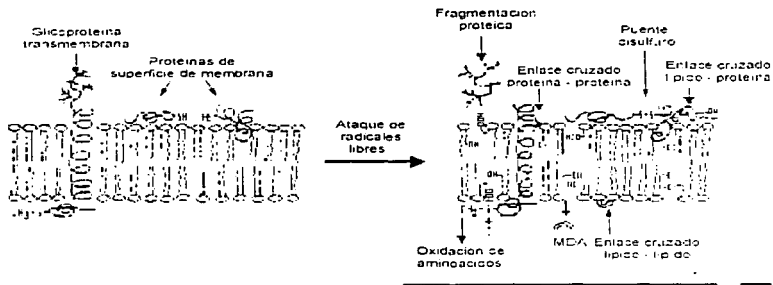


todo ello una reacción en cadena. El proceso culmina cuando se agota el sustrato y se produce la liberación de cuantos de luz.

En nuestro organismo hay una gran variedad de sistemas antioxidativos para controlar, aunque no eliminar este proceso, entre los cuales están las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, así como otros sistemas no enzimáticos que incluyen a vitamina C, tocoferol y ceruloplasmina, entre otros .

Se produce un estrés oxidativo cuando la acción de los mecanismos antioxidantes es sobrepasada por el proceso de oxidación, siendo la peroxidación lipídica una importante manifestación del mismo. Aunque el estrés oxidativo afecta muchos componentes celulares, involucra principalmente a los ácidos grasos poliinsaturados y a los grupos tioles de las proteínas. Un proceso descontrolado de peroxidación lipídica es capaz de ocasionar cambios en la composición química y deterioro en la organización ultraestructural de las membranas celulares lo que se puede traducir en disminución de fluidez, cambios de permeabilidad e inactivación de receptores y enzimas unidas a las mismas. El estrés oxidativo también puede causar daños en la estructura de las enzimas, a través de la oxidación de grupos sulfhidrilos (-SH) de los centros activos de las mismas, por modificación de la estructura de los aminoácidos o mediante la formación de bases de Schiff.





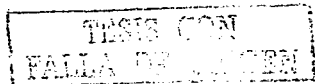
Representación esquemática de daños causados por radicales libres a diferentes estructuras de la membrana plasmática

En los embarazos normales se producen incrementos en el grado de peroxidación lipídica y en el total de lípidos circulantes en sangre, aunque también aumenta la actividad de los sistemas antioxidantes. Sin embargo, el proceso de isquemia placentaria que se produce en la preeclampsia se traduce en mayores niveles de radicales libres e hidroperóxidos que los encontrados en embarazos normales, haciendo insuficiente la acción de los mecanismos antioxidativos.

Otro mecanismo que contribuye al incremento de la peroxidación lipídica, en la preeclampsia, es el de la activación de neutrófilos, con lo que se aumenta la secreción de sustancias como elastasas, proteasas y radicales libres, las cuales pueden causar daño tisular, al promover peroxidación lipídica, lisis de células endoteliales, disrupción del endotelio e incremento de la permeabilidad vascular.

DISFUNCION ENDOTELIAL

El endotelio vascular es una barrera física y metabólica que regula el transporte capilar, controla el contenido de lípidos del plasma, participa en procesos de hemostasis y modula la reactividad del músculo liso vascular en respuesta a distintos estímulos vasoactivos. Las funciones relacionadas con la prevención de



la coagulación, y la modulación del tono vascular, tienen especial relevancia en el caso de la preeclampsia.

Cuando se daña al endotelio, éste pierde su resistencia natural a la formación de trombos. iniciándose el proceso de coagulación sanguínea a través de las vías intrínseca (se activa por contacto) y extrínseca (por factores tisulares). Por otro lado, las plaquetas activas se adhieren a la monocapa de células endoteliales cuando existe daño en estas últimas, lo cual permite la agregación plaquetaria y la liberación de tromboxano A₂ (TXA₂). Por consiguiente, al establecerse la disfunción del endotelio, no sorprende que en la preeclampsia se observe una mayor sensibilidad vascular a las sustancias vasoactivas. Existen muchos trabajos que evidencian el desbalance entre las sustancias vasodilatadoras (prostaciclina, prostaglandina E₂ y óxido nítrico) y las vasoconstrictoras (angiotensina II, TXA₂, endotelina y serotonina). La misma placenta produce factores que alteran al endotelio, ya sea en forma directa o indirecta, a través de la liberación de citocinas, fragmentos de trofoblastos circulantes y radicales libres, entre otros factores.

CAMBIOS EN EL SISTEMA DE COAGULACION

Diferentes estudios han demostrado que en la preeclampsia ocurre una activación de la coagulación. Por ejemplo, el principal anticoagulante fisiológico, la antitrombina III, está disminuido en este proceso, lo cual se relaciona con su consumo y la severidad de la enfermedad. Más aún, hay menor actividad fibrinolítica, probablemente, como consecuencia del aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). El PAI-2, de origen placentario, está disminuido y el activador tisular del plasminógeno endotelial (t-PA) se halla elevado. Inclusive, en la preeclampsia se ha demostrado la aparición de trombocitopenia e incremento de la activación plaquetaria.

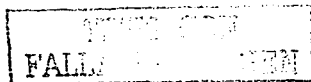
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DESBALANCE EN LA RELACIÓN PROSTACICLINA TROMBOXANO

Las células endoteliales se encuentran en íntima relación con la sangre, lo cual las expone a una elevada presión parcial de oxígeno, creándose así un ambiente muy vulnerable y susceptible para que se establezca un proceso de peroxidación lipídica. Elevados niveles de peroxidación lipídica conducirían a disfunción endotelial, por inducción de constricción del músculo liso vascular; incremento a las respuestas presoras de la angiotensina II y alteración en la actividad de enzimas responsables de importantes reacciones bioquímicas. Entre éstas últimas tenemos: la prostaglandina endoperoxidasa sintetasa, la cual cataliza la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina H_2 (PGH_2); la prostaciclina sintetasa, que cataliza la conversión de PGH_2 a prostaciclina (PGI_2); y la TXA_2 sintetasa, que cataliza la conversión de PGH_2 a TXA_2 . Numerosos estudios, muestran que la ciclooxigenasa funciona adecuadamente a bajos niveles de peroxidación lipídica, siendo niveles elevados de peróxidos lipídicos inhibitorios para la enzima. Por otro lado, altos niveles de peróxidos lipídicos no inhiben la actividad de la TXA_2 sintetasa. Estos hallazgos explican el desbalance de la relación PGI_2/TXA_2 a favor de éste último que se produce durante la preeclampsia, y explican los eventos de vasoconstricción general y aumento de la agregación plaquetaria característicos del síndrome.

ELEVACIÓN DEL CALCIO INTRACELULAR

En la preeclampsia se presentan alteraciones en el metabolismo del ion calcio. Varios estudios han reportado un aumento del contenido de calcio iónico intracelular en eritrocitos, linfocitos, plaquetas y tejido placentario y, además, las concentraciones de calcio en las células endoteliales del cordón umbilical presentan notables oscilaciones con la enfermedad. A diferencia de los embarazos normales, en la preeclampsia los niveles de la hormona paratiroidea se encuentran significativamente elevados y los de la 1,25-dihidroxitamina D_3 , bajos. Estas circunstancias pudieran explicar la menor excreción de calcio urinario y la reducción en la absorción intestinal de Ca^{2+} que se presentan en la preeclampsia, todo ello traducido en un menor contenido de Ca^{2+} libre en el suero.



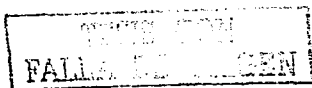
Un incremento en los niveles intracelulares de calcio bien pudiera explicar algunos eventos fisiopatológicos de la preeclampsia. Por ejemplo, el aumento de calcio intracelular en la musculatura lisa de las arteriolas podría aumentar el tono vascular y la resistencia vascular periférica, con la consiguiente aparición de hipertensión arterial diastólica, casi siempre presente en la enfermedad. También, un incremento en el contenido de calcio plaquetario podría favorecer su activación, agregación y formación de microtrombos, consumo de fibrinógeno y el estado de coagulación intravascular diseminada presente en la forma severa de la preeclampsia.

FACTORES GENÉTICOS

La etiología genética de la enfermedad se ha ido reportando desde hace varios años. De estos estudios, la mayoría de los autores han establecido una herencia de tipo autosómica recesiva; no obstante, no han podido excluir la herencia dominante o multifactorial. En la práctica, algunos autores han encontrado que la incidencia de preeclampsia es de 37% en hermanas, 26% en hijas y, 16% en nietas; en contraste con un 6% en nueras. Por otra parte, como se comentó previamente, estudios de biología molecular muestran asociación entre genes del sistema del antígeno leucocitario humano y la preeclampsia.

Variantes moleculares del gen del angiotensinógeno han sido relacionadas con la HTA esencial y, por consiguiente, se ha postulado una implicación parecida para las pacientes preeclámpicas. En este sentido, se ha certificado una asociación de la variedad M235T del gen angiotensinógeno y la preeclampsia.

Se ha reportado una correlación muy alta entre una historia previa de preeclampsia y la presencia de la mutación conocida como factor V de Leiden. Esta correlación es sumamente importante, ya que el factor V de Leiden está asociado con resistencia a la proteína C activada y, consecuentemente, con la aparición de trombosis venosas.



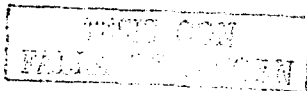
ENFERMEDADES MATERNAS PREDISONENTES

Existen ciertas enfermedades que predisponen a la aparición de la preeclampsia, como son la HTA crónica, las enfermedades vasculares del colágeno y la diabetes, entre otras. Así, por ejemplo, el incremento en los niveles de lípidos y de radicales libres en el suero, medidos en la diabetes y en la obesidad, podrían incrementar la peroxidación lipídica a nivel de membrana celular y predisponer a daño endotelial. Por su parte, la HTA crónica puede causar daño a los capilares glomerulares, lo cual produce proteinuria e insuficiencia renal progresiva y ejerce, al menos en parte, efectos sistémicos por daño endotelial.

La preeclampsia se presenta en alrededor del 7% de los embarazos que no terminan en abortos de I trimestre. Sería muy útil identificar las mujeres en riesgo. No existe una verdadera paciente típica. Sin embargo, hay ciertos rasgos más característicos en mujeres que desarrollan preeclampsia. El más importante es la nuliparidad. La preeclampsia es una enfermedad del primer embarazo. Al menos dos tercios de los casos ocurren en él 85% Primigestas. Se cree que la preeclampsia es más común en mujeres de estrato socioeconómico bajo. Sin embargo, no ha podido confirmarse en estudios poblacionales. La eclampsia, por el contrario, está fuertemente ligada a estratos bajos. Por esto, la falta de cuidados obstétricos adecuados en las mujeres indigentes es un factor importante en la alta incidencia de eclampsia. Hay relación entre los extremos de la edad fértil y el desarrollo de preeclampsia-eclampsia. La mayor incidencia en jóvenes está asociada al hecho que también es su primer embarazo. Sin embargo, la mayor incidencia en mujeres mayores es independiente de la paridad.

Desde el punto de vista de la raza, los negros tendrían mayor incidencia. Sin embargo, no ha podido establecerse con claridad.

Una característica a la que frecuentemente no se da importancia es el hecho que la incidencia es mayor en hijas y hermanas de mujeres preeclámplicas. En el estudio de Aberdeen, Escocia, se encontró una incidencia 4 veces mayor de



preeclampsia en la hermanas de mujeres con antecedentes de haber hecho la enfermedad. Chesley y Cooper (1986) evaluaron preeclampsia en hermanas, hijas, nietas y nueras de mujeres que habían presentado eclampsia. La incidencia de preeclampsia fue: hermanas 37%, hijas 26%, nietas 16%, nueras 6%. Aunque la información genética disponible sobre preeclampsia es controversial, pareciera que ciertos tipos de HLA son más comunes en madres y fetos de embarazos con la enfermedad.

Otras patologías predisponen a preeclampsia. La diabetes se complica frecuentemente con preeclampsia, con incidencias reportadas de hasta un 50%. La preeclampsia también es más frecuente en mujeres hipertensas crónicas. En varios estudios la incidencia ha alcanzado un 20%.

Algunas condiciones del embarazo también aumentan el riesgo. La incidencia es de alrededor de un 30% en embarazos gemelares. La preeclampsia puede presentarse hasta en un 70% de las pacientes que cursan embarazos molares y se presenta más precozmente en la gestación. De hecho, en casos de aparición de preeclampsia antes de las 24 semanas, debe descartarse embarazo molar. Una variante interesante de preeclampsia se ve en hidrops fetales, ya sea inmunológico o no inmunológico. Esta situación puede darse precozmente en la gestación, con signos y síntomas de preeclampsia severa. Hay proteinuria masiva y marcado edema y alza tensional. A pesar de esta severidad, en estos casos la eclampsia es una complicación rara.

TIPO CON
FALLA DE ORIGEN

RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.

La concentración de los componentes de este sistema están incrementados en el embarazo normal, y reducidos en la PEE por la menor liberación de renina renal en estas pacientes.

En la PEE la aldosterona, AII, y renina están en concentraciones disminuidas con una ratio aldosterona/renina aumentada., aunque existe una reactividad aumentada a la respuesta adrenal con AII.

Se ha encontrado que la infusión de ACTH en bajas dosis estimula la aldosterona en mujeres con embarazo normal, pero esta respuesta es considerablemente menor en la PEE, así la ACTH no parece que pudiera estar implicada en la producción de altos valores de la *ratio* aldosterona / renina que existen en la PEE. En resumen en la mujer con PEE hay una sensibilidad aumentada a este sistema, ya sea por aumento de otras sustancias vasoconstrictoras, por deficiencia de factores vasodilatadores, o por cambios en las estructuras vasculares. Queda claro que la AII, juega un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo placentario.

ESTE CON
FALLA EN
NACER

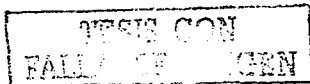
En resumen podríamos concluir, que existe una susceptibilidad genética y unos factores inmunológicos, o una mala adaptación inmunitaria entre el aloinjerto fetal (paterno) y el tejido materno que causarían una alteración en la implantación uterina del trofoblasto. Esta alteración de la implantación, condicionaría un cambio en la estructura vascular, resultando una disminución en el flujo feto-placentario, lo que originaría una alteración sistémica provocada por daño endotelial, sustentado por factores de liberación celular, produciendo cambios bioquímicos, entre los que se incluyen: activación de la cascada de coagulación, incremento de la sensibilidad de factores presores como la AII, incremento en la relación TBX/PGI₂, lo cual da lugar a fenómenos de vasoconstricción e incremento de la activación plaquetaria, liberación de endotelial, etc... El efecto de la vasoconstricción sobre los distintos órganos, originaría las alteraciones a esos niveles, por defecto de flujo sanguíneo, aparte de la formación de trombos que causa la CID, que aumentaría las alteraciones del flujo sanguíneo a estos órganos.

Aunque aún no se ha establecido el papel preciso del daño endotelial como suceso que inicia la patogenia de esta enigmática enfermedad, hay suficientes claves como para considerar a la PEE como enfermedad multisistémica con disfunción endotelial como vía final en su causa y patogenia

La presión arterial media, el gasto cardíaco, y la resistencia vascular son las variables que describen el tipo de riego sanguíneo en la circulación sistémica.

Los determinantes del volumen plasmático y hemodinámica son:

- *Retención o excreción de Na y agua.
- *Salida de agua transcapilar.
- *Llenado cardíaco y función ventricular.
- *Resistencias vasculares



Para comprender la hemodinámica que caracteriza a la PEE es necesario conocer los cambios y características del embarazo normal.

HEMODINAMICA EN EL EMBARAZO NORMAL

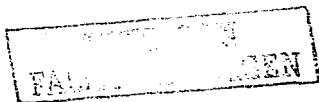
Las cifras de tensión arterial disminuyen en el principio del primer trimestre, y alcanza la máxima disminución a la mitad del embarazo. La tensión arterial diastólica disminuye más que la tensión arterial sistólica, creando así un incremento en la onda del pulso. La frecuencia cardiaca aumenta en el transcurso del embarazo. El gasto cardiaco aumenta casi un 40%, alcanzando el máximo a las 32 semanas de gestación, permaneciendo más o menos constante o disminuyendo hasta el final del embarazo.

Las resistencias vasculares disminuyen durante la primera mitad del embarazo, lo que se traduce en un aumento del gasto cardiaco. Cerca del embarazo a término estas resistencias se elevan.

Así en el embarazo normal, existe un volumen plasmático elevado, acompañado de vasodilatación periférica, retención gradual de Na y agua, e incremento del gasto cardiaco.

HEMODINAMICA EN PEE:

La hemodinámica de la PEE se caracteriza por un aumento de las resistencias vasculares, hipertensión arterial, disminución de la perfusión periférica y del gasto cardiaco. El volumen plasmático está disminuido en la PEE. Estudios ecocardiográficos concluyen, que la reducción del GC está íntimamente ligada al incremento de la postcarga, y a una reducción de la precarga.



MODIFICACIONES DEL VOLUMEN INTRAVASCULAR

La retención renal de Na y agua en la PEE, no está presente en la 1ª mitad del embarazo, y probablemente ocurre cuando comienza la clínica. Esto podría ser secundario a la disminución de la filtración glomerular, mediada por el aumento de la sensibilidad a la AII.

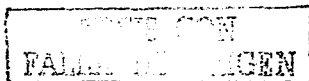
Si el volumen plasmático estuviese disminuido funcionalmente, sería de esperar el hallazgo de cifras reducidas de este factor, que provocaría la retención de sal y agua. Estos datos contradictorios produjeron controversias en cuanto a la naturaleza de la PEE.

Se ha demostrado que en la PEE el volumen plasmático está reducido, pudiendo llegar a cifras de 30-40% de reducción, y la distribución de volumen corporal total está alterado, debido a una redistribución del volumen plasmático al espacio extravascular, probablemente debida al aumento de permeabilidad capilar, por rotura endotelial, y quizás por disminución de la presión oncótica, lo cual provocaría fenómenos de hemoconcentración. Esta limitación a la expansión de volumen quizás esté entorpecida por la vasoconstricción de los lechos de capacitancia, sin embargo esta vasoconstricción puede ser también la causa y no la consecuencia de la pérdida de volumen intravascular.

El edema pulmonar puede deberse a esta depresión miocárdica, pero la causa más importante es debida a extravasación de fluidos por el aumento de la permeabilidad capilar, y a la disminución de la presión oncótica.

HIPERTENSION ARTERIAL

La tensión arterial tiene una enorme variabilidad durante el día, la tensión arterial sistólica puede variar hasta 40 mm Hg en dos tomas distintas, y la tensión arterial diastólica hasta 30 mm Hg. Este factor habrá que tenerlo en cuenta a la hora de valorar las cifras tensionales.



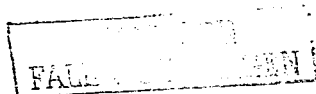
Uno de los hechos de la PEE es la pérdida del ritmo circadiano fisiológico de la tensión arterial. En las gestantes normales y en las hipertensiones crónicas, las cifras tensionales se presentan más elevadas durante la mañana, descendiendo a lo largo de la tarde hasta alcanzar su punto más bajo por la noche. En la PEE las cifras más altas se observan durante la noche, lo cual hay que tenerlo en cuenta a la hora del tratamiento.

Conocido es, que la hipertensión arterial no suelen ser de aparición aguda sino que son progresivas. La evolución tensional a lo largo del embarazo no patológico presenta un descenso en el 2º trimestre con discreta elevación posterior. En la PEE la tensión arterial se eleva a partir de la semana 22. Esto explica la conveniencia de un control lo más precoz posible en el embarazo tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

EDEMAS

La presencia de edemas no condiciona el diagnóstico de PEE, a pesar de su frecuencia. Su localización más frecuente es en la cara y en las manos, con carácter persistente a pesar de reposo, y la gravedad del cuadro pueden hacerlo generalizados. En el grado más extremo pueden generar edema pulmonar.

En un embarazo normal el volumen corporal se incrementa en 2-3 litros, mientras que la PEE puede llegar a 20 litros. Unos de los controles que mejor indica este aumento del volumen corporal es la medida del peso corporal. Se considera como normal una ganancia de 500 gr. cada semana. Si el incremento del peso cambia de manera aguda, o las cifras aumentan más de lo expuesto anteriormente debería pensarse en el cuadro de retención hídrica, que puede no manifestarse todavía como edemas. No se ha comprobado correlación entre la gravedad de la hipertensión arterial y la cantidad de edemas. Tampoco se ha podido demostrar un peor pronóstico fetal en gestantes que desarrollaron edemas sin hipertensión arterial.

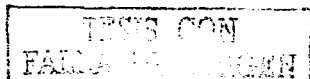


PROTEINURIA

La eliminación de proteínas en la orina en el curso de un embarazo normal no es infrecuente, y no tiene por qué tener un significado patológico. En la PEE es un signo de gran importancia, aunque no es de aparición obligatoria, es una consecuencia de la vasoconstricción renal, o bien de las alteraciones morfológicas que suceden en el glomérulo, siendo la proteína que más se pierde; la albúmina. Se considera anormal la eliminación de más de 3 g. de proteínas por la orina en 24 horas, o de más de 0,5 mgr. en una muestra única.

La proteinuria debe cuantificarse en 24 horas, ya que no existe una uniformidad en la eliminación de proteínas por orina a lo largo del día. Normalmente la proteinuria aparece en una fase posterior al incremento de peso y al inicio de la hipertensión arterial.

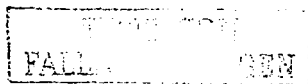
Existe una gran correlación entre el grado de proteinuria y la gravedad del cuadro, al igual que sucede con el pronóstico fetal, lo cual concede a este fenómeno un indudable valor pronóstico.



Una nulípara joven, con HTA, proteinuria, hiperuricemia, edemas e historia familiar de toxemia representa el ejemplo de PEE típica. Del mismo modo, una gestante obesa, con antecedentes familiares de HTA, mayor de 35 años y presión arterial mayor de 140/90 mm Hg antes del embarazo, constituye un caso evidente de HTA crónica. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, probablemente más del 50% de los casos de hipertensión del embarazo no se ajustan a ninguno de estos patrones.

La PEE leve frecuentemente se confunde con la HTA transitoria o gestacional. En ausencia de proteinuria franca, quizá no deba aceptarse el diagnóstico de PEE. La forma más precisa de medirla es cuantificarla en orina de 24 horas y comprobar que es > 0.5 g. La proteinuria se produce de forma característica en ausencia de otras alteraciones de tipo nefrítico (hematuria, cilindros hemáticos) o nefrótico (lípidos birrefringentes, cilindros céreos) en el sedimento. Así en la PEE el sedimento es irrelevante y casi siempre muestra abundante cilindros granulosos. La presencia de un sedimento de tipo nefrítico o nefrótico debe hacer sospechar la posibilidad de enfermedad renal subyacente. El edema es un signo inespecífico; pueden presentarlo hasta el 30-40% de las embarazadas normotensas o pueden asociarse a una HTA transitoria sin que el hecho tenga mayor relevancia. Los edemas periféricos en manos, cara son frecuentes en el embarazo normal, y la incidencia es similar en las pacientes con PEE y en las que no lo presentan.

El examen del fondo del ojo es importante, así la presencia de hemorragias, exudados o cambios arteriulares proliferativos indican la existencia de hipertensión crónica. El edema papilar no es un hallazgo frecuente en la PEE y sugiere la posibilidad de un tumor cerebral que produzca hipertensión intracraneal o hipertensión arterial sistémica. El síntoma visual más frecuente son los escotomas, estos pueden progresar hasta desarrollarse una incapacidad para enfocar, visión borrosa y en ocasiones ceguera, en la exploración oftalmológica solo se aprecia vasoespasmo. Las pacientes que desarrollan ceguera recobran la visión rápidamente después del parto.



Las cefaleas suelen estar presentes en las formas moderadas o graves de la PEE. El dolor puede ser frontal u occipital, pulsátil o continuo, puede acompañarse de síntomas visuales y suele llegar a ser muy intenso, sobre todo cuando precede a la aparición de convulsiones. El dolor en epigastrio o en el cuadrante superior derecho junto a la presencia de náuseas y vómitos son frecuentes en las formas graves de la enfermedad y suele comenzar antes de que aparezcan otros síntomas. A veces su presencia suele atribuirse a indigestión, patología gástrica o biliar. La aparición de este tipo de dolor en pacientes con hipertensión grave suele preceder a la presentación de convulsiones. La exaltación de los reflejos osteotendinosos es frecuente y se debe a la irritabilidad del sistema nervioso central.

Debemos tener en cuenta otras patologías, como lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopenica trombótica, enfermedades renales, hepatitis, enfermedades de la vesícula biliar, anemia hemolítica idiopática o epilepsia. Si bien en ocasiones el diagnóstico es difícil, debemos tener en cuenta las siguientes directrices: 1) La PEE grave no es frecuente en las pacientes multiparas, si estas presentan hipertensión grave, se debe sospechar la existencia de HTA crónica o una enfermedad renal subyacente y deben ser sometidas a un protocolo mínimo que incluya la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), anticardiolipina y en ocasiones realizar una pielografía intravenosa, 2) Cuanto mas precoz sea la aparición de la HTA mayor será la posibilidad de que esta se deba a otra patología diferente a la PEE, 3) La HTA es el elemento clave en el diagnóstico diferencial de la PEE, la hepatitis, coleciolítiasis, la púrpura trombocitopenica idiopática, la epilepsia y otras muchas patologías que pueden aparecer durante la gestación no se manifiestan con hipertensión. Así ante cualquier cuadro clínico confuso que se presente durante la gestación habrá que sospechar siempre PEE, si éste se acompaña de HTA.



En los últimos años el diagnóstico de HTA gestacional es cada vez más frecuente. Esta circunstancia puede estar relacionada por una mayor precisión en el diagnóstico, y con el seguimiento prenatal de las embarazadas más riguroso que permite evitar el deterioro proteinúrico. No hay que olvidar el hecho de que en los países avanzados está aumentando la edad media de las embarazadas.

DATOS	PREECLAMPSIA	HTA	HTA
		CRÓNICA	GESTACIONAL
Hemoconcentración			
Trombopenia			
Proteinuria (>3 g/24h o >2++)	++	-	-
Hiperuricemia(>6 mg/dl)	+++	-	-
Creatinina (> 1 mg/dl)	++	-	-
AST,ALT,LDH	++	+-	-
Hipertensión (<20 semana)	++	+-	-
Antecedentes	-	++++	-
Familiares	-	++	+

El objetivo último de la prevención de la PEE exige tanto la identificación precoz de la enfermedad a las pacientes en situación de riesgo como las estrategias que prevengan o eliminen la enfermedad. Se han utilizado los antecedentes familiares, la nuliparidad y la prueba con cambio de posición (positiva si aumenta la TAD en 20 mm Hg al pasar de decúbito lateral a supino), pero su valor predictivo es

TIENE UNA
FALLA DE NUTRICIÓN

escaso. Del mismo modo, ni el valor medio de la tensión arterial durante el segundo trimestre ni la elevación por encima del límite en el tercer trimestre fueron significativos para poder predecir la aparición de PEE. Con fines científicos, se ha utilizado con éxito la prueba de sensibilidad a la angiotensina (cantidad de angiotensina II infundida por kilo y minuto necesaria para elevar la presión arterial diastólica 20 mm Hg) para identificar a las mujeres con riesgo elevado de desarrollar PEE.

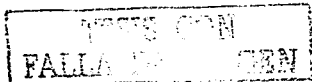
TESIS CON
FALSA DOCUMENTACIÓN

COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Introducción: Definición y Nomenclatura:

El CMH, o Complejo (o sistema) Mayor de Histocompatibilidad es una región, multigénica, altamente polimórfica, ubicada en el ser humano en el brazo corto del cromosoma 6. Está presente en todos los vertebrados, y sus productos se expresan en una variedad de células del organismo. Se habla de Complejo, porque los genes están estrechamente unidos y se heredan en bloque, como una unidad, es decir, como un "complejo supergénico" o **haplotipo**. Un haplotipo es la combinación de genes en un complejo génico o en un cromosoma. En este caso, es la combinación de alelos CMH presentes en los loci de un solo cromosoma. Por ejemplo, un individuo podría tener el haplotipo HLA A2-B5-CW2-DR3-DQW2-DPW4. Los homocigotos tienen dos haplotipos iguales en ambos cromosomas 6, mientras que los heterocigotos tienen 2 haplotipos diferentes. La región cromosómica contiene más de 40 genes y pseudogenes y ocupa un largo segmento de DNA, con una extensión de 3.500 -4000 kilo bases. Los productos de estos genes se expresan en la membrana celular como heterodímeros polipeptídicos de tipo globulinas. Son moléculas integrales de los complejos reconocidos por los LT (linfocitos T). Por eso se dice que son moléculas de reconocimiento de antígeno, necesarias para iniciar una respuesta, junto con el TCR del LT y la sig del LB. Entonces, el complejo HLA es un conjunto de genes que controlan la expresión de moléculas que juegan un papel fundamental en la regulación de diversos aspectos de la respuesta inmune.

En el hombre, el sistema lleva el nombre "HLA" por Human Leukocyte Antigens, ya que se descubrió en los leucocitos. En el ratón, especie donde ha sido más estudiado, se llama sistema H-2 y se encuentra en el cromosoma 17. Se encuentran sistemas así en todos los vertebrados, por lo menos hasta los anfibios, pero no están aún bien estudiados.



El CMH fue descrito por primera vez en 1936 por Peter Gorer en el ratón, cómo un locus genético que controlaba la expresión de diferentes antígenos en los glóbulos rojos. Fue descubierto cómo tal en 1940, en el inicio de la era de los trasplantes de órganos, a través del descubrimiento de que individuos de la misma especie que compartían ciertas características de los leucocitos no rechazaban los injertos, es decir, eran histocompatibles, mientras que si no los compartían, se producían violentos rechazos. Por eso el sistema se llamó "de histo-compatibilidad", bautizado así por George Snell en 1948. En el año 1954 Dausset fue el primero en publicar que el suero de pacientes politransfundidos contenía anticuerpos que aglutinaban los leucocitos de ciertas personas y no de otras. En 1958 definió el primer antígeno leucocitario, al que llamó "Mac" (corresponde al HLA-A2). El mismo año, Rood y Payne detectaron anticuerpos similares en el suero de embarazadas multiparas. A través de muchos estudios, liderados principalmente por grupos como el de Dausset en Francia y el de Snell y Gorer, y después el de Terasaki y Opelz en EEUU, se llegó a la caracterización de los loci que actualmente se conocen : Locus A, Locus B y Locus CW (se designa CW para diferenciar de los componentes del complemento), cuyos productos se detectan por anticuerpos. La "W" después de "A" o "B" indica que es una especificidad HLA "provisoria" (aún no está claramente definida, puede que se trate de un antígeno realmente, o de más de un antígeno, o de una modificación de uno ya conocido). Por ejemplo BW 47.

A fines de los años 60 se describió otra región del sistema, cuyos productos no siempre se pueden detectar por anticuerpos y requiere de reacciones de linfocitos T (técnica conocida cómo cultivo mixto de linfocitos) a la que, en el ratón, se llamó región Ia (I = immune a = associated)por su asociación con características inmunológicas y cuyo homólogo humano se conoció cómo Ia-like, hasta que, en 1972, se identificó lo que primero se consideró el locus D, el cual pronto se definió cómo una región, que actualmente tiene por lo menos 3 loci conocidos: DR, DP y DQ.



Organización genómica del CMH

Tras muchos estudios inmunogenéticos, y actualmente gracias a la biología molecular, se han identificado tres regiones diferentes dentro del CMH, que codifican productos diferentes en cuanto a su estructura química, distribución y función:

Clase I: Corresponden a los loci A, B y C, (la biología molecular recientemente ha permitido determinar además los loci G y E, cuya función aún no está clara) los que codifican la expresión de los antígenos clase I, es decir, HLA-A, HLA-B y HLA-C. Los loci comprenden una extensión de aproximadamente 2000 Kb y están separados entre sí por largas fibras de DNA. El papel fisiológico de estos antígenos es la restricción del reconocimiento antigénico por los LT CD8 (+), citotóxico/supresor.

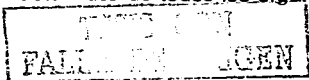
Clase II: Comprende los loci de la región D, que codifican para los antígenos clase II, HLA-DR (A y B) DQ(A y B) y DP (A y B). Hay otros loci que están aún menos estudiados. Los genes de la región D son los llamados hasta hace poco "genes IR" (de respuesta inmune), responsables de los llamados "antígenos Ia". Participan en la inducción de repuesta del LT CD4 (+) helper/ inductor.

Clase III: Corresponden a genes contenidos dentro de la región, pero cuyos productos no son estrictamente antígenos HLA. Originalmente se definieron como genes para algunos componentes del complemento (C2, C4, BF). Actualmente se sabe que contiene una cantidad de diversos genes, como el de la 21- hidroxilasa y otras enzimas involucradas en la síntesis de esteroides, u otros.

El hecho de que estos genes estén dentro de la región cromosómica HLA no está aclarado aún, pensándose en probables ventajas evolutivas.

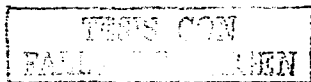
Papel fisiológico del CMH

- 1) **Conservación de la especie:** Los antígenos de histocompatibilidad se descubrieron por su participación en el rechazo de injertos. La capacidad de distinguir lo propio de lo extraño es una característica de todos los organismos



pluricelulares, apareciendo ya en los tunicados y celenterados (pepinos de mar y estrellas de mar) cómo un mecanismo de mantener la identidad de la especie. Se va haciendo cada vez mas sofisticado, hasta aparecer estos sistemas genéticos en los anfibios y probablemente ya en los peces. Es el mecanismo para destruir lo ajeno sin dañar lo propio y lo fundamental para eso es el gran polimorfismo de los sistemas genéticos (lo que permite la alta variabilidad interindividual dentro de una misma especie) lo que asegura un adecuado sistema de unidades de reconocimiento sobre las células propias.

- 2) **Ontogenia del Linfocito T:** En la etapa de diferenciación intratímica, los LT "aprenden" a reconocer los antígenos extraños en el contexto de lo propio, según si van a ser CD4 (Clase II) o CD8 (clase I). Ahí se produce la selección positiva, y el linfocito que no tiene la capacidad de reconocer I o II va a la apoptosis.
- 3) **Inducción y regulación de la respuesta inmune :** Por lo ya explicado, los antígenos CMH son indispensables para la inducción de la respuesta, ya que el LT no reconoce, o reconoce muy pobremente al antígeno que llega en forma soluble, y requiere del contexto CMH en la membrana de la célula presentadora. Por eso, la expresión de estos antígenos regula en cierta forma la respuesta, ya que determina qué va a ser reconocido y cómo.
- 4) **Presentación de antígeno y regulación de fase efectora de la citotoxicidad dependiente del LT:** También se desprende de lo anterior. A nivel intracelular, los antígenos MHC en la célula presentadora participan en el procesamiento del antígeno y, cómo ya se ha dicho, son críticos en la presentación antigénica.
- 5) **Funciones no inmunológicas:** Se ha asociado al CMH con fenómenos cómo el peso corporal en los ratones, la capacidad de poner huevos en las gallinas y otros hechos que están bajo control hormonal, no descartándose que puedan participar de alguna manera en receptores para hormonas.



Biosíntesis y expresión de los antígenos HLA

Al hablar de expresión de antígenos HLA, se entiende que esto se refiere a la presencia de moléculas clase I o clase II en la membrana de diferentes células

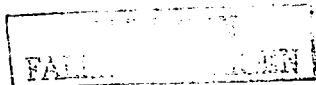
Los antígenos CMH son traducidos desde el mRNA en los ribosomas unidos a la membrana, e insertados en la membrana. La transcripción de los genes y la expresión de los antígenos está regulada coordinadamente.

Hay citoquinas que modulan la expresión de las moléculas clase I y clase II en diferentes tipos celulares.

Antígenos clase I: Se encuentran en todas las células nucleadas del organismo. Su presencia es nula en el glóbulo rojo. Su expresión es intensa en las células linfoides, menos intensa en hígado, riñón y pulmón y escasa en cerebro, músculo esquelético y trofoblasto vellosos. Su expresión es coordinada: A, B y C se expresan al mismo tiempo en la superficie celular.

Antígenos clase II: Su expresión es más limitada. Aparecen en las células que participan en la respuesta inmune, en especial el monocito, macrófago, células de Langerhans y otras CPA (célula presentadora de antígeno), LB, células progenitoras hematopoyéticas y LT en algunas etapas de su activación. Pueden expresarse en células endoteliales y epiteliales bajo la acción de algunas citoquinas, como el interferón gamma. También, igual que los clase I, se expresan siempre los productos de todos los loci D.

El sistema HLA desde el punto de vista genético es codominante: ambos alelos se expresan en el fenotipo. Tienden a heredarse en bloque y la recombinación intra-sistema HLA es poco frecuente. Por eso, se habla de herencia de haplotipos y no de alelos. Al ser codominantes, en una progenie humana, entre hermanos existe una probabilidad de 50% de compartir un haplotipo, 25% de compartir ambos y 25% de no compartir ninguno.



Polimorfismo del CMH

A diferencia de las inmunoglobulinas, en que la enorme variabilidad se consigue en el mismo individuo a través de un sistema multigénico, en el CMH la variabilidad interindividual se desarrolló en base a un número muy grande de alelos. Es el sistema más polimórfico del organismo. A medida que progresan las técnicas de estudio, en especial las de biología molecular, se van conociendo más y más alelos. Actualmente se sabe que hay por lo menos 83 alelos A, 187 B, 41 C, 7 G y 5 E. En la región D, los loci además se han subdividido en alfa y beta. Así, se conocen 2 antígenos (alelos) DR alfa; 186 DR beta-1; 11 DR beta-3; 9 DR beta-4; 12 DR beta-5; 18 DQ alfa-1; 31 DQ beta-1; 10 DP alfa-1 y 77 DP beta-1. De éstos, sólo una parte es estudiada de rutina para trasplante.

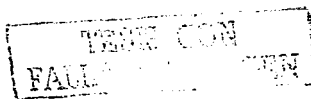
Estructura de las moléculas MHC

Clase I: Son heterodímeros formados por una cadena polipeptídica glicosilada, la cadena pesada o **alfa**, de 43 a 45 Kd, unida no covalentemente a un péptido pequeño, no polimórfico (es igual en todos) de 11 a 12 Kd, la **beta-2-microglobulina** (beta-2 por su movilidad electroforética, *micro* por su pequeño tamaño y *globulina* por su carácter de solubilidad) que es la cadena liviana del antígeno HLA clase I. La beta-2 micro circula libremente en el plasma y se une no covalentemente a alfa-3, el tercer dominio de la cadena pesada. No penetra en la membrana.

La cadena pesada tiene tres dominios globulares, alfa 1, 2 y 3, que protruyen hacia fuera de la membrana, una porción transmembrana, que ancla a la molécula, y una pequeña cola intracitoplasmática en el extremo C-terminal.

Para analizar la estructura de la molécula se la puede considerar como formada por cuatro regiones:

Región citoplasmática: corresponde al extremo C-terminal de la cadena, con alrededor de 50 residuos aminoacídicos, de los cuales la mitad mas o menos



corresponde a amino ácidos polares, como serina y otros. Tendría un papel en la regulación de las interacciones de la molécula de antígeno HLA con otras proteínas de membrana o con proteínas del citoesqueleto.

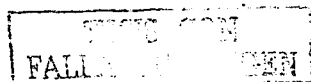
Región transmembrana: Corresponde a unos 25 aminoácidos, que forman una alfa hélice. Se cree que pasa entre las porciones hidrofóbicas de los fosfolípidos, y ancla a la molécula en la membrana.

Región extracelular inmunoglobulina - simil : Corresponde al dominio alfa-3, formado por unos 90 residuos aminoácidos que van desde la región transmembrana hasta el extremo C-terminal de alfa 2. Es un segmento altamente conservado (igual en todos), con una estructura similar a las inmunoglobulinas. Forma un "loop" con puentes S-S. Aquí se une la cadena beta del antígeno, es decir, la beta-2-microglobulina.

Región aminoterminal (sitio de unión a los péptidos). Son las regiones alfa-1 y alfa-2, que incluyen alrededor de 180 residuos. Las dos regiones forman una verdadera plataforma en la que se contiene el "bolsillo" donde se va a alojar el antígeno a presentar. Esta región de la molécula es variable y en ella reside el polimorfismo.

Clase II: también son heterodímeros de cadenas glicoproteicas, pero, a diferencia de los clase I, tanto la cadena pesada alfa como la liviana beta tienen una porción transmembrana, y en ambas existe variación. No hay una cadena constante como la beta 2 micro en los clase I y la diferencia de tamaño entre ambas cadenas es menor. Alfa pesa 30 a 34 Kd y beta 26 a 32 Kd. En ambas se distinguen dominios alfa 1, alfa2, beta 1 y beta 2

Región citoplasmática y transmembrana: Se sabe menos que en los clase I. La región C-terminal de las cadenas alfa y beta se extiende a través de la membrana, con unos 25 residuos intracelulares. Se sabe que de alguna manera estas regiones determinan la movilidad de estas moléculas y su interacción con otras proteínas celulares.



Región extracelular inmunoglobulina - símil: Ambas cadenas tienen regiones que son homólogas a las inmunoglobulinas y contienen enlaces S-S internos. Aunque hay poca variabilidad, pueden haber diferencias entre los diferentes loci genéticos.

Región amino terminal de unión al péptido: Formada por unos 90 residuos, es altamente polimórfica y, a diferencia de los clase I, ambas cadenas participan en la formación del bolsillo.

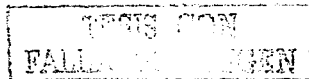
Métodos para la detección de los antígenos HLA en clínica

Básicamente son de 4 tipos:

1.- **Serológica:** basada en la **microlinfocitotoxicidad complemento dependiente**. Corresponde a la técnica estándar. Se utilizan anticuerpos contra los diferentes antígenos, los que se distribuyen, de a uno, en pocillos en unas placas especiales (placas Terasaki). Se agregan linfocitos vivos del paciente en estudio, se incuba (se permite que los anticuerpos se fijen si el antígeno está presente) y se agrega complemento. En un microscopio especial (fase invertida) se observa donde hubo muerte de los linfocitos a través de la incorporación de un colorante supra-vital.

2.- **Técnica celular:** basada en el **cultivo mixto de linfocitos**. Permite determinar antígenos para los que no hay anticuerpos. Se utilizan linfocitos de HLA conocido y se cultivan junto con los en estudio y se determina la respuesta linfocitaria a través de la incorporación de timidina tritiada (mide síntesis de DNA, es decir, la proliferación) Es compleja y cara y se usa excepcionalmente.

3.- **Citometría de flujo:** consiste en el uso de un equipo (citómetro de flujo) que permite separar células según el marcador que se utilice. Se usa mucho en hematología para separar células sanguíneas. Permite marcar determinados antígenos HLA, por ejemplo con un fluorocromo, para determinar si éste antígeno está o no presente en las células. Por ejemplo, el HLA B-27 asociado con la espondilitis anquilosante



4.- **Biología molecular:** En los últimos 15 años, el desarrollo de estas técnicas ha permitido mapear las regiones HLA y avanzar muchísimo en la comprensión de ellas. Son técnicas sofisticadas que no se realizan de rutina en clínica. Básicamente existen dos tipos:

- Técnicas que determinan la secuencia génica a través del uso de enzimas de restricción
- Técnicas de reacción de polimerasa en cadena (PCR), amplificando segmentos de DNA. Tienen el problema de la contaminación de DNA y la dificultad de obtener la secuencia partidora ("primer") adecuado.

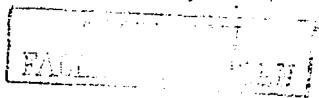
Indicaciones para utilizar la tipificación HLA en medicina:

- Estudio receptor y donante para trasplante de órganos
- Medicina forense (descarte de paternidad, identificación de muestras biológicas, etc)
- Asociación de HLA y enfermedad.

HLA y enfermedad:

Es obvio, dada su función, que el repertorio de antígenos HLA de alguna manera determina la capacidad de respuesta inmune, y, por lo tanto, participan en la susceptibilidad genética a ciertas enfermedades.

Se ha descrito la asociación de muchas patologías con ciertos antígenos o haplotipo HLA. Durante los años 70 y mitad de los 80, hubo gran cantidad de entusiasmo en investigación al respecto. Aunque claramente la presencia de ciertos haplotipos clase II parece predisponer al desarrollo de enfermedades autoinmunes, la única asociación lo suficientemente fuerte como para ser de utilidad en el diagnóstico es la del HLA-B27 con la sacroileitis, la espondilitis anquilosante y el síndrome de Reiter. El antígeno HLA-B27 está presente en un alto porcentaje de la población, pero está asociado en más del 90% de los casos de la enfermedad. Por eso, frente a un cuadro clínico sospechoso, la presencia del antígeno acerca el diagnóstico, mientras que su ausencia lo aleja, aunque no lo descarta.



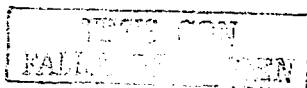
También, ciertos alelos HLA parecen ser marcadores de defectos en algunos genes clase III, lo que explicaría la asociación de HLA con patologías hereditarias del metabolismo, cómo la asociación del BW 47 con el déficit de 21 hidroxilasa.

PREECLAMPSIA Y SU RELACION CON EL HLA

Los factores inmunitarios pueden tener participación importante en la aparición de la preeclampsia y son fenómenos que incluyen ausencia de anticuerpos bloqueadores, disminución de la reacción inmunitaria medida por células, activación de neutrofilos y participación de citocinas. (23) se inicia una reacción inmunitaria aberrante en la primera exposición a los antígenos paternos y fetales extraños a la placenta. La incidencia de la preeclampsia aumenta al cambiar de compañero sexual. (33)

Se encontró vínculo entre marcadores genéticos para el estado de HLA y la preeclampsia. La decidua es el tejido donde con toda seguridad se hace el reconocimiento del trofoblasto inmunitario, se identifico un antígeno de histocompatibilidad clase I, polimórfico, HLA-G, que se expresa en el citotrofoblasto y proteja la placenta del rechazo. (24)

Algunos estudios reportan que han encontrado un aumento en los niveles TNF alfa en la preeclampsia. (23,24) El TNF alfa aumenta la relación de sustancias vasoactivas como la endotelina y el factor de crecimiento plaquetario, ambos se incrementan en pacientes con preeclampsia. El TNF alfa juega un papel importante en la medición de la disfunción endotelial en preeclampsia. El resultado indica que la elevación del RNAm del TNF alfa puede estar asociado con polimorfismo genético sugiriendo que el desorden de FNT alfa puede contribuir en la patogénesis de la preeclampsia. Varios estudios han implicado al complejo principal de histocompatibilidad en la génesis de la hipertensión inducida por el embarazo, encontrando una alta frecuencia de HLA-DR4 en pacientes con preeclampsia. (33, 34,35)



Las mujeres con preeclampsia tienen una disminución de la actividad linfocitaria in vitro bajos niveles de linfocitos T en plasma y elevación de complejos inmunes e inmunoglobulinas en el glomérulo y vasos placentarios. Incrementos de HLA paterno y materno-fetal han sido asociados con prevalencia de preeclampsia.

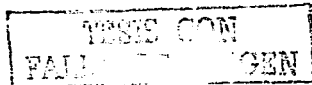
TEJES CON
FALSA DE ALGEN

PROCOLO DE ESTUDIO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

Varios estudios muestran que el Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) participa en la fisiopatogenia de la hipertensión inducida por el embarazo. Dichos estudios muestran un alta frecuencia del alelo HLA-DR4 en pacientes con preeclampsia. En el estudio previo en pacientes mexicanas se encontró como factor de riesgo el gen HLA-DRB1 y que alelos de este locus junto con el TNF parecen determinar la susceptibilidad en el desarrollo de la enfermedad. Además las mujeres con preeclampsia muestran alteraciones inmunológicas y vasculares que pueden resultar de una disfunción de la respuesta inmune, fetal o factor trofoblastico. Ciertos tipos de HLA son más comunes en madres y fetos de embarazos con la enfermedad.

Incrementos de HLA paterno y materno fetal han sido asociados con prevalencia de preeclampsia. El objetivo de este trabajo es estudiar marcadores genéticos de la enfermedad en pacientes y familiares con antecedente de preeclampsia.



HIPÓTESIS

Existen marcadores genéticos dentro del MHC que predicen el desarrollo de preeclampsia.

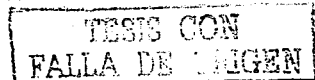
OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar los haplotipos del MHC en mujeres con preeclampsia al igual que en sus esposos y hermanas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir la fisiopatogenia de la preeclampsia.
2. Determinar el papel del MCH en el desarrollo de preeclampsia.
3. Determinar el polimorfismo de los genes del MCH en pacientes con preeclampsia y su núcleo familiar.



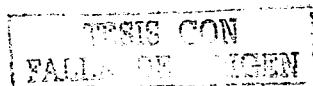
DISEÑO

Estudio prospectivo, descriptivo en familiares (esposos y hermanas) y pacientes con preeclampsia captadas en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de México.

1. Aprobación de ampliación de estudio previo.
2. Aplicación de cuestionario para obtener información y consentimiento de las pacientes y sus familiares.
3. Obtención de muestra de sangre periférica de las pacientes y familiares, así como del grupo control.
4. Extracción de DNA y tipificación del MHC
5. Análisis estadístico de los datos obtenidos y comparación del grupo control.
6. Conclusión del estudio.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo prospectivo. Determinando HLA-B, HLA-DR por técnicas de alta resolución a nivel de DNA.



POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes con preeclampsia, así como sus parejas y hermanas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con preeclampsia- eclampsia.

Familiares de las pacientes (esposo y hermanas)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

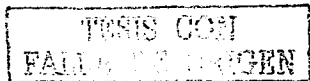
Pacientes o familiares con alguna enfermedad crónica subyacente (Diabetes mellitus, Hipertensión sistémica crónica, Enfermedad autoinmune)

VARIABLE INDEPENDIENTE

Alelos del MHC

VARIABLE DEPENDIENTE

Pacientes con diagnóstico de preeclampsia y sus familiares.



ACTIVIDADES Y PROCEDIMIENTOS

Reclutar a pacientes con preeclampsia y familiares, obteniéndose de ellas aspectos clínico-epidemiológicos y una muestra de sangre que se coloco en tubos de ensaye con EDTA para la determinación de alelos HLA.

OBTENCIÓN DE DNA

Por la técnica de expulsión salina (Salting Out), se hizo la extracción de DNA, siguiendo los pasos que a continuación se enumeran:

Agregar 40ml de buffer de lisis a 5ml de sangre EDTA en un tubo de 50ml. mezclar gentilmente durante un minuto. Centrifugar a 2300 RPM durante 10 minutos a temperatura ambiente.

Decantar el sobrenadante; resuspender el botón con una pipeta Pasteur en 20ml. De buffer de lisis, mezclar gentil.

Decantar el sobrenadante, colocar los tubos boca arriba durante un minuto para quitar el exceso de liquido. Resuspender el botón con pipeta Pasteur en 160ml de buffer de proteinaza K 5x. 40ml de proteinaza de K 40ml de SDS y 300ml de H2O transferir a un tubo de 1.5ml.

Incubar a rotación lenta a 37 grados centígrados durante toda la noche o a 55 grados centígrados 2 horas. En este último caso agregar 20ml de proteinasa K después de una hora de incubación.

Agregar 240ml de NaCl2 &M, agitar vigorosamente durante 15 a 30 segundos, centrifugar para que precipiten las proteínas a 13 000 RPM durante 10 minutos, decantar o aspirar el sobrenadante con pipeta y transferirlo a un tubo de 1.5ml y centrifugar a 13 000 RPM durante 5 minutos.

Dividir el sobrenadante en dos tubos de 1.5ml (aproximadamente 450ml en cada tubo). Agregar 900ml de etanol al 99.5% dejar que el DNA precipite. Transferir los dos DNA precipitados en un tubo de 1.5ml con etanol al 70% helado, centrifugar para precipitar el DNA a 13 000 RPM durante 5 minutos. Decantar o pipetear el sobrenadante y dejar que el DNA se seque con el aire (colocado boca arriba sobre un papel). Disolver el DNA en 1000 ml de solución de rehidratación.

TRIS CON
FALTA DE BIEN

TIPIFICACION DE GENES DEL MHC POR PCR-SSOP(79)

Determinación genética de alelos HLA. Se determinaron utilizando la técnica de "doblote" reverso, cada DNA se amplificó por PCR con iniciadores genéricos para la región HLA específica previamente marcados con biotina. La reacción de PCR se realizó preparando una mezcla de 1 microgramo de DNA, 1pmol.microlitos de cada iniciador, 20mM de cada deoxidonucleotido trifosfato (dNTP), 2mM de cloruro de magnesio, 1x de amortiguador de reacción y una unidad de la enzima Taq polimerasa en un volumen total de 50microlitos. La mezcla anterior se sometió a 35 ciclos de amplificado y cada ciclo consta de tres temperaturas que son:

La inicial de desnaturalización a 95 grados centígrados durante un minuto, la segunda de alineamiento de 80 grados centígrados durante un minuto, y la tercera de extensión a 72 grados durante dos minutos. Después de la amplificación, cada muestra será corrida en un gel de agarosa al 2% con el fin de corroborar dicha amplificación; los amplificados se desnaturalizaron con una solución de hidróxido de sodio y se hibridan con sondas específicas de alelo ancladas a membranas de nylon. El proceso de revelado incluyó un conjugado de estreptavidina-peroxidasa así como el sustrato colorido correspondiente.

TRABAJOS CON
FALLA DE CALIBRACION

ANÁLISIS DE DATOS

Se determino promedios de distribución de frecuencias simples y valores mínimos y máximos para determinar la asociación entre preeclampsia y HLA utilizando:

Estadística no paramétrica.

Tablas de contingencia de 2x2.

Chi cuadrada

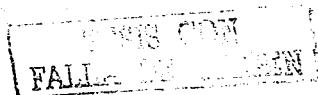
Prueba exacta de Fisher

Determinar razón de momios

Paquete estadístico EPIINFO

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Las pacientes y familiares son informados de la molestia derivada de la punción venosa en el brazo como única molestia. Y como aceptación de dicho procedimiento habrá una carta de consentimiento informado.



RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Encontrar marcadores genéticos de la preeclampsia que nos expliquen mejor su fisiopatogenia y en consecuencia encontrar nuevos métodos terapéuticos y de prevención.

RECURSOS DISPONIBLES

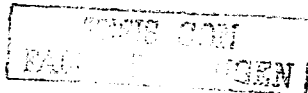
El costo fue compartido entre el Hospital General de México y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Subirán. Con recursos propios de cada institución.

El estudio se realizó en el HGM bajo asesoría del Dr. Arturo Ortiz y en coordinación con el Dr. Julio Granados integrante del laboratorio de inmunología del INNSZ.

MATERIAL UTILIZADO

Tubo de ensayo tipo vacutainer, con EDTA al 2%

Reactivos para determinación de HLA.



RESULTADOS.

Se obtuvo muestra de DNA de 44 pacientes con diagnóstico de preeclampsia leve, severa o eclampsia, captadas en el periodo de junio-septiembre del 2003 internadas en el servicio de ginecología y obstetricia en el área de embarazo de alto riesgo y terapia intermedia, que no tuvieran alguna enfermedad previa (Hipertensión Arterial Crónica, Diabetes Mellitus, enfermedad inmunológica, etc.) así como de los esposos de 23 pacientes y hermanas de 5 pacientes.

TABLA 1. HLA-DRB1 DE PACIENTES CON PREECLAMPSIA

DRB1	CASOS (n=88)		CONTROLES (n=198)		p	OR
	n	fg	n	fg		
DR4	26	0.409	47	0.237	0.0049	2.2(1.2-3.9)
DR8	13	0.147	33	0.165	NS	-
DR13	10	0.113	10	0.050	NS	-
DR11	9	0.102	20	0.100	NS	-
DR14	9	0.102	21	0.105	NS	-
DR16	6	0.068	5	0.025	NS	-
DR7	2	0.022	22	0.111	0.034	5.3(1.1-3.3)
DR1	2	0.022	10	0.050	NS	-
DR3	1	0.011	11	0.055	NS	-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La tabla 1 muestra las frecuencias génicas de los alelos del gen HLA-DRB1 en las pacientes con preeclampsia (44 pacientes, 88 alelos) y su comparación con las obtenidas en individuos sanos mestizos mexicanos (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán).

Como se ve el HLA-DR4 está aumentado en forma significativa en las pacientes con respecto a los sanos ($p=0.004$, razón de momios 2.2, intervalo de confianza al 95% de 1.2 a 3.9). De la misma manera se encontró aumento del HLA-DR13 en los pacientes con preeclampsia al compararse con los individuos sanos seriados por etnicidad (p no significativa).

En la misma tabla se muestra la disminución de HLA-DR7 en los pacientes con preeclampsia ($p=0.03$) sugiriendo con ello el papel protector de dicho alelo.

Los resultados en el grupo de esposos mostraron una tendencia a la ocurrencia de "homocigocia" del HLA-DR, que también se observó en el grupo de pacientes con preeclampsia. Dicha tendencia a la homocigocia en los alelos HLA-DR, al compararla con los matrimonios control de parejas mestizas mexicanas sin preeclampsia ($p<0.05$)

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

DISCUSION

En la etiología de la preeclampsia sabemos de los factores maternos que intervienen en el desarrollo de esta, que llevan a un deterioro de los cambios cardiovasculares-endoteliales normalmente requeridos en el embarazo, desencadenando una respuesta inflamatoria generalizada y circulación hiperdinámica. En estudios recientes se obtiene más evidencia de que factores inmunogenéticos juegan un importante papel en la etiología de la preeclampsia, donde el factor paterno cada vez se ve más involucrado (28). En estudios recientes se sigue encontrando niveles elevados de HLA-DR en pacientes con preeclampsia (29). Y en estudios que se han hecho en parejas determinando HLA-DR se ha encontrado exceso de homocigotos en parejas con preeclampsia respecto los controles, por lo que se podría considerar a la preeclampsia como una "enfermedad de la pareja" (31-32).

En nuestro estudio como el previo realizado se muestra una asociación estadísticamente significativa del HLA-DR4 con la susceptibilidad genética al desarrollo de preeclampsia, que también se ha encontrado en otros grupos étnicos particularmente Europa.

También mostró el papel que tiene los alelos HLA-DR presentes en el esposo de la paciente con preeclampsia y que son heredados por el producto del embarazo, confirmando con ello la susceptibilidad genética a la enfermedad.



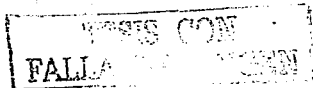
Para conocer el mecanismo por el cual el HLA participa en la fisiopatogenia de la preeclampsia requiere un diseño especial que correlacione la estructura con la función. Una posibilidad es que el verdadero gen de susceptibilidad no sea el HLA por si mismo, pero si un gen muy cercano al locus HLA-DR y un candidato a ello es el gen del FNT cuya participación se esboza en el hecho de que las mujeres con preeclampsia al final de la gestación muestran niveles elevados de esta citoquina. Si esto es causa efecto podrá precisarse en el estudio de correlación de estructura con función.

En conclusión las mujeres mexicanas con preeclampsia tienen haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad que contienen genes que confieren susceptibilidad al desarrollo de esta enfermedad y al parecer si, se encuentra homocigidad con la pareja en cuanto a estos haplotipos es más la asociación con la enfermedad incluso al parecer con su severidad por lo que más estudios controlados en el futuro nos podrán dar la pauta para determinar la susceptibilidad genética de la paciente para desarrollar la enfermedad.

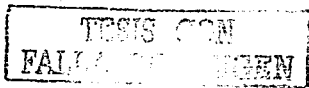
TESIS CON
FALLA DE CENSURA

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

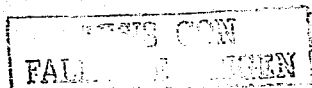
1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183 :S1-S22.
2. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1359-75..
3. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of pre-eclampsia. Lancet 2001;357:209-15.
4. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. Lancet 2001;357:53-6.
5. Graves JV. Genomic imprinting, development and disease: is pre-eclampsia caused by a maternally imprinted gene? Reprod Fertil Dev 1998;10:23-9.
6. Ros HS; Lichtenstein P, Lipworth L, et al. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestacional hypertension. Am J Med Genet 2000;91:256-60.



7. Sibai, B.M., Usta, I.M. (1997). Preeclampsia. *Contemp. Obstet. Gynecol.* 7: 15-26
8. Chesley, L.C., Cooper, D.W. (1986). Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single-gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 93: 898-908.
9. Davidge, S.T., Hubel, C.A., McLaughlin, M.K. (1994). Lipid peroxidation increases arterial cyclooxygenase activity during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170: 215-222. .
10. Gerretson, G., Huisjes, H.J., Elema, J.D. (1981). Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to preeclampsia and fetal growth retardation. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 88: 876-894.
11. Grandone, E., Margaglione, M., Colaizzo, D., Cappucci, G., Paladini, D., Martinelli, P., Montanaro, S., Pavone, G., Di Minno, G. (1997). Factor V Leiden, C >TMTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb. Haemost.* 77: 1052-1054.
12. Kovatz, S., Main, E.K., Librach, C., Stubblebine, M., Fisher, S.J., De Mars, R. (1990). A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblast. *Science* 248: 220-225.
13. Lindheimer, M.D., Katz, A.I. (1985). Hypertension in pregnancy. *N. Eng. J. Med.* 313: 675-680.
14. Matsubara, K., Ochi, H., Kitagawa, H., Ito, M., Oka, K. (1998). Ca⁺⁺ oscillation in endothelial cells and pre-eclampsia. *Lancet* 351: 1490-1491.



15. Morgan, T., Ward, K. (1999). New insights into the genetics of preeclampsia. *Semin. Perinatol.* 23: 14-23.
16. Ness, R.B., Roberts, J.M. (1996). Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 175: 1365-1370.
17. Ray, J., Vasishta, K., Kaur, S., Majumdar, S., Sawhney, H. (1999). Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 66: 245-250.
18. Roberts, J.M., Redman, C.W.G. (1993). Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 341: 1447-1451.
19. Robillard, P.Y., Hulsey, T.C., Perianin, J., Janky, E., Miri, E.H., Papiernik, E. (1994). Association of pregnancy induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 344: 973-975.
20. Taylor, R.N. (1997). Immunobiology of preeclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* 37: 79-88.
21. Bouteiller P, Sargent L. HLA class I molecules in the placenta: Which ones, Where and what for?. *Placenta* 2000;21(supplement A 14): S 93-S 96.
22. Howard MC, Spack EG, Choudhury K, Greten TF, Schneck JP, MHC - based diagnostics and therapeutics - clinical applications for disease - linked genes. *Immunology today.* 20 (4) 1999.



23. Vyse J.T. Morley B.J. The analysis of genetic susceptibility in HLA in health and disease. 2nd ed. edited by R. Lecher and A Warrens London UK Academic press 2000. 107-129.

24. Yamamoto Furosho JK. Granados J. El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y las enfermedades autoinmunes. Revista colombiana de reumatología 1997;4(1): 19-25.

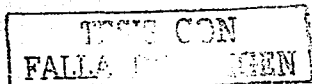
25. Erlich HA. Polimerase Chain reaction-based métodos of HLA typing HLA in health and disease 2nd ed. edited by Lechler and A Warrens London UK Academic press 451-462.

26. Stites DP. Terr AL. Inmunología humana y básica 7a ed. México Manual Moderno 1994, 65-88.

27. Charles Of. Keith Peevy. Maternal fetal HLA-DR4 relationships and pregnancy induced hipertensión. Obstetric and Gynecol. Vol 80; No. 6 dec 1992.

28. Dekker G. The partner's role in the etiology of preeclampsia. J Reprod Immunol. 2002 Oct-Nov;57(1-2):203-15.

29. Steinborn A, Rebmann V, Scharf A. Soluble HLA-DR levels in the maternal circulation of normal and pathologic pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2003 feb;188(2):473-9.



30. Luppi P, McKnight C, Mathie T, Fass S. Evidence for superantigen involmente in preeclampsia. Am J Reprod Immunol.2000 Apr;43(4):187-96.

31. de Luca Brunori, Battini L, Simonelli M, Brunori E. HLA-DR in couples associated with preeclampsia:background and updating by DNA sequencing. J reprod Immunol.2003 Aug;59(2):235-43.

32. de Luca Brunori, Battini L, Simonelli M, Brunori E. Increased HLA-DR homozygosity associated with preeclampsia. Hum Reprod. 2000 Aug;15(8):1807-12.

33.Honda K, Takakuwa K, Hataya I, Yasuda M. HLA-DQB1 and HLA-DPB1 genotypes in severe preeclampsia.Obstet Gynecol.2000 sep;96(3):385-9.

