

Inmunología en la Reproducción Segunda Parte

JOSE PACHECO

Departamento de Ginecología y Obstetricia - Facultad de Medicina de San Fernando

RESUMEN

Se revisa la interacción entre los procesos reproductivos e inmunológicos. En la primera parte hicimos énfasis en el conocimiento de los aspectos generales del sistema inmune, especialmente de los factores humorales y celulares de la respuesta inmune, y revisamos la reactividad inmunológica durante el embarazo y el papel de la placenta en la interrelación. En esta segunda parte, completamos el último aspecto, repasando la interacción de los sistemas inmunológicos materno y fetal. Se continúa revisando los conocimientos sobre los anticuerpos antiespermatozoides y antiovario, la infertilidad masculina inmunológica, el aborto recurrente y las pérdidas fetales, y se explora los aspectos inmunológicos de la hipertensión inducida del embarazo, la isoimmunización Rh, la hidropesía fetal, las enfermedades del tejido conectivo vascular y embarazo, la púrpura trombocitopénica autoinmune, el trasplante de órganos y las drogas inmunosupresoras y las infecciones durante el embarazo, la inmunidad y el parto pretérmino y se hace un alcance sobre la aplicación de la inmunología en la anticoncepción.

Palabras clave: Respuesta Inmune, Embarazo, Placenta, Anticoncepción, Infertilidad Masculina.

IMMUNOLOGY OF REPRODUCTION. SECOND PART SUMMARY

Main aspects of reproductive and immunological interactions are presented in this review. In the first part, we outlined the current knowledge of the immune system, the humoral and cellular factors, pregnancy modifications of the immune response, and the role of the fetus and the placenta. In this second part, we complete the latest aspect, reviewing the interaction of the maternal and fetal immunological systems. We continue revising the knowledge on antisperm and antiovary antibodies, male immunologic infertility, repeated abortion and fetal losses, and explore immunologic aspects of pregnancy induced hypertension, diabetes and pregnancy, Rh factor immunization, fetal hydrops, vascular connective tissue diseases and pregnancy, autoimmune thrombocytopenic purpura, organ transplantation and immunosuppressive drugs, and infections during pregnancy, immunity and preterm delivery, as well as a brief on immunology applied contraception.

Key Words: Immune Response, Pregnancy, Placenta, Contraception, Male Infertility.

INTERACCIÓN DE LOS SISTEMAS INMUNOLÓGICOS MATERNO Y FETAL

Una de las ventajas inmunológicas del feto es la separación entre las circulaciones materna y fetal a nivel de la placenta. Sin embargo, esta barrera no es totalmente impermeable, ya que conocemos cómo los hematíes fetales ingresan a la circulación materna desde la octava semana de embarazo; y, es probable, que también lo hagan leucocitos y plaquetas. Así, se ha encontrado que las mujeres con inmunización Rh tienen mayor cantidad de anticuerpos a leucocitos que las mujeres sin anticuerpos a los hematíes.

Correspondencia:

Dr. José Pacheco
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina de San Fernando U.N.M.S.M.
Av. Grau 755. Lima 1 - Perú

El feto se protegería de ser rechazado por la existencia de "anticuerpos bloqueadores". Los embriones -antigénicamente extraños- no serían dañados por los linfocitos, -capaces de inhibir su crecimiento celular *in vitro*-, por la existencia de cierta "protección" del suero materno. El estímulo para la formación de los "anticuerpos bloqueadores" se iniciaría progresivamente desde la fagocitosis de los espermatozoides en el canal reproductor y continuaría con la diminuta cantidad de antígenos que contiene el huevo fecundado, los que siguen liberándose durante un largo tiempo mientras el embrión se desarrolla. Así mismo, el ingreso de trofoblasto a la circulación materna desde el 10o. a 14o. día de implantación y su posterior fagocitosis estimularía la sensibilización o tolerancia a través de anticuerpos maternos "bloqueadores" que circulan por la sangre y se combinan con receptores antigénicos placentarios o fetales^(1,2).

La mujer es inmunizada por los antígenos fetales, lo cual se evidencia por la demostración de anticuerpos HLA en las mujeres multíparas, no existentes en las primíparas, y cuyo porcentaje va en incremento de acuerdo al número de hijos. Estos anticuerpos se mantienen después del parto por 17 semanas a más de 4 años. Sin embargo, ellos no son citotóxicos al feto y no afectan la reproducción futura materna.

Después de la implantación, la gestante muestra evidencia de reconocimiento inmune del conceptoo intrauterino alogénico. En una proporción de embarazos, particularmente de mujeres multíparas, existen anticuerpos citotóxicos maternos que exhiben especificidad por los antígenos HLA paternos heredados del feto. Cuando éstos no son detectables, puede haber otros anticuerpos que no se fijan a complemento o no son citotóxicos o son anticuerpos que no están presentes como moléculas libres y no es posible su identificación por pruebas convencionales. Los anticuerpos anti-HLA no son peligrosos al feto, principalmente debido a su absorción por la placenta y, puede ser, su unión no amenazante de los que llegan a la circulación fetal. En la mayoría de embarazos, no ocurre la generación de linfocitos T citotóxicos de células asesinas. No se ha establecido en qué medida esto se deba a un control inmunoregulador materno. El trofoblasto fetal es capaz de actuar como una barrera protectora por virtud de propiedades especiales, incluyendo la falta de moléculas HLA clase I y clase II convencionales, que lo hacen no susceptible al ataque inmune. El tráfico celular materno a través de la placenta ocurre sólo en un nivel muy pequeño, si ocurre, en el embarazo normal; pero, sí puede ser mayor en los casos raros de enfermedad injerto fetal-versus-huésped, aunque esto se complica por la inmunodeficiencia fetal asociada. Los anticuerpos IgG maternos se transmiten a través del trofoblasto placentario por mecanismos dependientes de receptor para proveer protección inmediata al neonato contra patógenos ambientales. El pasaje de eritrocitos, leucocitos y plaquetas fetales a la circulación materna puede ocasionar la producción de isoanticuerpos IgG que, por los mismos mecanismos, pueden ganar acceso al feto, con consecuencias patológicas. Los autoanticuerpos en mujeres con varias enfermedades pueden pasar de manera similar al feto, pero ellos normalmente producen sólo efectos leves y transitorios. El desarrollo del sistema inmune fetal empieza en una etapa temprana del embarazo, haciéndose competente para responder a las infecciones intrauterinas desde ya las 12 semanas y teniendo potencial funcional completo al nacimiento. La IgG obtenida de la madre la mantiene hasta los 9 meses de vida, hasta que el sistema inmune propio del recién nacido ha sido provocado y activado adecuadamente después de su primera exposición a antígenos específicos (4).

En conclusión, la interacción de las células inmunocompetentes maternas y fetales tendrían lugar:

- * en la unión coriódécidual de la placenta;
- * en los ganglios linfáticos regionales maternos, a donde llegan a parar las células fetales;
- * en los órganos hematopoyéticos fetales, como resultado de la transferencia transplacentaria de células maternas en dirección opuesta.

Y los principales mecanismos que evitarían el rechazo del feto serían:

- * la inmadurez antigénica de las células del embrión;
- * la antigenicidad disminuida del trofoblasto en la unión materno-fetal, por regulación de los genes de histocompatibilidad mayor;
- * la separación de las circulaciones y sistemas de drenaje linfático de la madre y del feto;
- * la producción de anticuerpos bloqueadores maternos a los antígenos de transplante fetales;
- * alteración de las inmunoglobulinas maternas;
- * alteración de la inmunidad mediada por células -linfocitos T y B-, tanto en su número como en su funcionalidad;
- * aumento de las hormonas suprarrenales;
- * presencia de las hormonas placentarias;
- * síntesis de factores de crecimiento polipeptídicos uterinos y placentarios con propiedades inmunosupresivas.

ANTICUERPOS ANTIESPERMATOZOIDES

Después de las primeras experiencias de Landsteiner, Metchnikoff y Metalnikoff indicadas anteriormente, fue en 1901 que De Leslie observó que ratones albinos machos se volvían estériles por 16 a 20 días al inyectárseles suero antiespermático de cuyes. Mayer y Vogt, en 1922, encontraron que ciertos casos de esterilidad curaban después de un período de abstinencia; Vogt añadía que, en el animal, el primer coito es generalmente seguido de embarazo, pero la fertilidad disminuía posteriormente. Ellos pensaron que éste era el resultado de la formación de una espermatoxina (4).

El interés clínico por los factores inmunológicos de la infertilidad humana empezaron cuando, en 1954, Wilson comunicó que el suero sanguíneo de dos hombres contenía aglutininas para espermatozoides y que estos espermatozoides aglutinaban espontáneamente en gran proporción. Una esposa gestó fácilmente por inseminación heteróloga.

No es difícil comprender cómo pueden producirse anticuerpos contra el espermatozoide, con una incidencia de 1 a 30% en parejas infértiles (5), ya que el semen humano contiene alrededor de 16 antígenos identificables distribuidos en la cabeza, acrosoma y cola del espermatozoide y en el líquido seminal (6,7). Así, por ejemplo, el antígeno espermático SAA-1 está muy comprometido en el proceso de fertilización, siendo posiblemente un receptor de esteroide atípico o un canal iónico localizado dentro de la membrana plasmática del espermatozoide (7). La manera como los anticuerpos antiespermatozoides prevendrían la fertilización sería disminuyendo la reacción acrosómica y/o la unión en la zona pelúcida, así como por efectos postfertilización (8).

Se ha informado sobre la presencia de anticuerpos antiespermatozoides en el suero del hombre y de la mujer, en las secreciones genitales de la mujer y en el esperma de hombres infértiles. También se encuentra anticuerpos después de procesos inflamatorios del testículo o enfermedades oclusivas del conducto deferente o del epidídimo o como consecuencia de la vasectomía. El estudio de anticuerpos IgG o IgA secretoria en el moco cervical

y otros fluidos del aparato reproductor es difícil de realizar y es raro encontrar anticuerpos antiespermáticos en el plasma de mujeres abortadoras habituales, además que su tratamiento no tiene buenos resultados (^{4,8,9,10,11,12,13}).

Debido a lo anterior, sólo se está estudiando anticuerpos antiespermáticos IgG en el plasma de la mujer cuando la prueba postcoital es anormal. Mientras que el moco hostil es generalmente debido a endocervicitis o a una respuesta inadecuada a los estrógenos, en el problema inmunológico el espermatozoide llega a penetrar el moco, se le adhiere el anticuerpo IgG trasudado del suero de la mujer o el producido localmente y es aglutinado o inmovilizado. Como intento de resolver los casos de fertilidad de origen inmunológico, se emplea los preservativos, los corticoides, la inseminación artificial y otras técnicas de reproducción asistida (^{4,5,8,13}). Sin embargo, la experiencia actual nos ha llevado a la conclusión que la existencia de anticuerpos en el suero o secreciones genitales de la mujer sólo dificultan algo su fertilidad, pero no la impiden (⁴).

También se sugiere que los linfocitos de la mucosa tubaria puedan estar involucrados en el proceso de tolerancia inmune, lo que permitiría el transporte de espermatozoides y de blastocistos por el oviducto en condiciones normales, sin la activación de mecanismos inmunes locales. El tejido linfoide de la trompa es una forma especializada de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) (¹⁴).

INFERTILIDAD MASCULINA INMUNOLÓGICA

Diferentes tipos de anticuerpos pueden producirse de manera sistémica o localmente en el tracto reproductor masculino. Los anticuerpos pueden estar dirigidos a diferentes regiones de la superficie espermática, por lo que las respuestas serán variables. Se necesita concentraciones altas de anticuerpos en suero para que ingresen al líquido seminal. Sin embargo, la producción local de anticuerpos puede ser significativa.

La presencia de autoanticuerpos antiespermatozoides puede provocar dos mecanismos de acción: la interferencia con la habilidad del espermatozoide de llegar al sitio de fertilización o el impedimento para penetrar el óvulo. El estudio de estos autoanticuerpos se realiza cuando los espermatozoides tienen un comportamiento inusual en el moco cervical, en la prueba post coital, o cuando el espermatozoide considerado normal no puede penetrar el moco periovulatorio *in situ* o *in vitro*, habiéndose encontrado autoanticuerpos en un 15 por ciento (¹⁵).

Conociendo que las moléculas de timosina, especialmente la T alfa I, puedan tener un rol en la capacitación del espermatozoide humano que lleva a la reacción acrosómica, la T alfa I podría tener aplicaciones clínicas en el diagnóstico específico y en el tratamiento de la infertilidad masculina (¹⁶).

ANTICUERPOS ANTIOVARIO

Se ha comunicado hasta 70 por ciento de autoanticuerpos antiovario en mujeres con menopausia prematura quienes, además, muestran asociación con otros trastornos autoinmunes (¹⁷).

Se sugiere el empleo de terapia con glucocorticoides en dichas mujeres que desean concebir, aunque los resultados son pobres.

También, se ha hallado anticuerpos antiovario (AOA) en mujeres en las que realiza fertilización *in vitro* (IVF). Se observa concentraciones altas de IgG AOA en mujeres que han tenido IVF y punciones foliculares repetidas, lo que parece correlacionarse con una disminución de las probabilidades de gestar. La producción de anticuerpos es debida al traumatismo ovárico y no a la estimulación hormonal. También, se encuentra una correlación negativa entre los niveles de IgM después de la punción. El número de oocitos y las concentraciones de IgA AOA en una primera muestra y de IgG o IgA AOA en una segunda muestra correlacionan con un menor número de oocitos después de la estimulación. No hay variación en las concentraciones de AOA en las mujeres que llegan a gestar (¹⁸).

Completaremos este acápite recordando que, últimamente, se ha expresado que el propósito del ovario es producir óvulos, lo que ocurre cíclicamente en intervalos mensuales. Pero, el control de dicha producción ovular es provista por ambos el sistema endocrino y el inmunológico. O sea que, la producción exitosa de oocitos es el resultado de una comunicación sofisticada entre los dos sistemas, interacción necesaria para la continuación de las especies (¹⁹).

ABORTO RECURRENTE Y PÉRDIDAS FETALES REPETIDAS

La existencia de un mecanismo de rechazo inmunológico natural que provoque un aborto espontáneo ha sido demostrada en animales de experimentación, generalmente apareando especies distintas. Los úteros de los animales que rechazan especies muestran infiltración linfocítica que denota la respuesta inmunológica local a los antígenos específicos de especie del trofoblasto.

En un grupo de pacientes con abortos recurrentes y muertes prematuras, se ha encontrado una lesión placentaria extensa consistente en trombosis e infartos (²⁰) denominada "infarto del piso materno", con cantidades excesivas de fibrina y grandes acúmulos de linfocitos y células plasmáticas alrededor de vellosidades desnudas, a pesar de no existir infección bacteriana o viral (²¹), y en las que hay presencia de anticuerpos antifosfolípidos. En el embarazo normal, los autoanticuerpos naturales no siguen el patrón estándar de inmunoglobulina (Ig) caracterizado por una disminución en sus niveles, a pesar de un pequeño incremento en su producción, lo que es excesivamente compensado por la vasodilatación del embarazo. Los anticuerpos antifosfolípidos tienen un discreto aumento durante la gestación -aunque pueden tener niveles anormalmente altos en el periodo periparto-, lo que resultaría de un estímulo antigénico por el feto "parásito" (²²).

Hoy se conoce que existen anticuerpos contra los fosfolípidos anticoagulante lúpico y anticardiolipina asociados a abortos recurrentes, muertes fetales, retardo de crecimiento fetal intrauterino, parto pretérmino, hipertensión inducida por el embarazo, desprendimiento prematuro de la placenta, trombosis arterial y venosa y el síndrome de serositis postpartum (^{22,23,24,25,26,27}). Estos anticuerpos desaparecen o disminuyen después del parto, para después aparecer con mayor actividad en un nuevo embarazo (²²). Un grupo de

gestantes no presentan sintomatología, otras gestantes tiene historia de episodios de trombosis y otras sufren de lupus eritematoso sistémico (SLE). La lesión placentaria parece deberse a disminución de la producción de prostaciclina ($PG I_2$) al bloquearse la liberación de ácido araquidónico por las células endoteliales^(20,28). Se considera también mayor adherencia de plaquetas⁽²⁹⁾, inhibición de la producción de prekalikreína⁽³⁰⁾, deficiencia adquirida de proteínas C y S y deficiencia de antitrombina III⁽³¹⁾. Las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos tienen más riesgo de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo, con defecto de la $PG I_2$ vascular y hallazgos patológicos placentarios similares^(26,27,32,33). El exceso de anticuerpos antifosfolípidos puede tener efectos adversos sobre los procesos reproductivos mediante la intercepción de procesos de transducción de señal⁽³⁴⁾.

El *anticoagulante lúpico* es una IgG o IgM que interfiere con la activación del complejo activador de la protrombina - protrombina, factores Xa y V y calcio-, es decir, con la conversión de protrombina a trombina, adhiriéndose a la superficie fosfolípida del complejo activador de la protrombina e inhibiendo por competencia la adherencia de otros factores de coagulación sobre la superficie del complejo. El tiempo de coagulación está prolongado. Las pacientes tienen mayor riesgo, no de hemorragia, sino de episodios de trombosis arteriolar y venosa⁽³⁵⁾, la que puede ocasionar vasculopatía decidual e infarto placentario, que resultan en aborto recurrente o retardo de crecimiento fetal severo. La muerte fetal alcanza el 90 por ciento en los casos no tratados. Además, se asocia a hipertensión, anemia hemolítica, neoplasias y algunos medicamentos, como hidralazina, clorpromazina y procainamida⁽³⁶⁾. El anticoagulante lúpico no parece tener mayor significado en la gestante normal⁽³⁷⁾. El diagnóstico se hace con el PTT activado (APTT) o el tiempo de veneno de víbora de Russell, el procedimiento de neutralización de plaquetas y la prueba de inhibición de tromboplastina tisular. El VDRL puede ser positivo. El tratamiento consiste en el empleo de la combinación de 75 mg de aspirina por día, prednisona 20 a 80 mg por día⁽³⁸⁾ y heparina, con éxito de 80%⁽³⁷⁾. El corticoide se inicia apenas diagnosticado el embarazo y aún antes de concebir, variando la dosis de prednisona de 40 a 60 mg/día de acuerdo a la normalización del APTT, en 3 a 4 semanas o hasta las 24 semanas de embarazo, para después disminuir a dosis de mantenimiento de 10 mg/día por el resto del embarazo. La aspirina tiende a contrarrestar la tendencia plaquetaria de adherencia y agregación, inhibiendo la formación de tromboxano sin alterar la de PGI_2 . Se recomienda las dosis de 60 a 100 mg/día durante todo el embarazo, sin haberse encontrado efectos negativos sobre el feto. La heparina también es administrada vía SC.

Las gestantes con *anticuerpo anticardiolipina* tienen manifestaciones similares a las que tienen anticoagulante lúpico, ocasionando abortos recurrentes y muertes fetales, episodios de trombosis y trombocitopenia⁽³⁹⁾. Alrededor del 20 al 30% de pacientes con SLE tienen anticuerpo a cardiolipina⁽⁴⁰⁾. Algunas pacientes tienen coexistencia de anticuerpo anticoagulante lúpico y anticuerpo anticardiolipina. El anticardiolipina subtipo IgG podría predecir pérdida fetal y trombosis⁽⁴¹⁾. Se ha encontrado el anticoagulante

lúpico en 2,7/1000 gestantes, mientras el anticardiolipina IgM en 22/1000 gestantes^(23,32) o 1,25%, pero sólo los títulos altos de anticuerpos tuvieron relación con las pérdidas fetales⁽⁴²⁾. También, se encuentra concentraciones altas de anticuerpos anticardiolipinas en pacientes con infecciones a HIV y citomegalovirus⁽⁴²⁾. El diagnóstico se realiza con radioinmunoensayo específico de fase sólida o por la prueba ELISA. El VDRL puede ser positivo. En relación a la terapia, los corticoides no tienen el mismo éxito que con los anticuerpos anticoagulantes lúpicos^(17,43), por lo que se usa dosis altas de prednisona. Debido a los efectos secundarios, otros autores prefieren el uso de heparina, sola o en combinación con aspirina^(44,45). La heparina reduciría los infartos placentarios, aunque hay más probabilidades de parto pretérmino y de cesáreas⁽⁴⁶⁾. Se la utiliza desde el inicio del embarazo hasta que empiece el parto ó 24 a 48 horas antes de la cesárea, 7500 unidades SC cada 12 horas en el primer trimestre y 10000 a 12000 unidades cada 12 horas en el resto del embarazo⁽⁴²⁾. Aparte de la terapia indicada, se usa la azathioprina⁽⁴⁷⁾ y las IgG intravenosas⁽⁴⁸⁾.

También, se ha encontrado mayor incidencia de antígenos de histocompatibilidad materno-paterno (HLA) en parejas con aborto recurrente que en la población general. La estimulación apropiada de anticuerpos bloqueadores no ocurriría en las etapas tempranas del embarazo y el feto podría ser rechazado. En ellas se ha recomendado la transfusión de leucocitos y se estudia la posibilidad de vacunas.

HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO (HIE)

Desde tiempo atrás, es motivo de atención en el embarazo el cuadro caracterizado por hipertensión, acompañado no siempre por edema y proteinuria, convulsiones y/o coma, y que hoy conocemos parece tener su origen en una alteración del endotelio vascular y en una placentación anormal. Ocurre en alrededor de 2 al 10% de los embarazos en nuestro medio, siendo causa importante de muerte materna y perinatal, así como de retardo de crecimiento intrauterino. Es más frecuente en la primigesta, cuando hay historia familiar de hipertensión y en la enfermedad del trofoblasto. Habría un factor hereditario recesivo dependiente del genotipo materno. También ha sido asociada a la trisomía 13 fetal⁽⁴⁹⁾.

Se conoce que en el embarazo normal hay un mecanismo de tolerancia inmunológica que impide el rechazo del feto, a pesar de existir antígenos paternos extraños a la madre. Dicho mecanismo consistiría en la formación de los anticuerpos bloqueadores^(50,51), con disminución de la función de las células T de ayuda⁽⁵⁰⁾, así como en el número de las células T de ayuda y de las supresoras⁽⁵²⁾. No se ha encontrado variaciones en la fórmula blanca, en los monocitos, porcentaje de células T (OKT3+) o en la relación de células de ayuda a células supresoras (OKT4/OKT8); tampoco hay variaciones de los niveles de IgG, IgM, IgA e IgD⁽⁵³⁾, aunque podría aumentar levemente en la preeclampsia severa. Pero, sí se ha encontrado aumento del porcentaje de células de ayuda OKT4+, lo que indicaría aumento de monocitos⁽⁵⁴⁾. Existe depósito de com-

plejos inmunes y componentes de complemento en la placenta, piel, hígado y glomérulo en pacientes pre-eclámpicas, lo que haría pensar que dichas modificaciones se debieran a las lesiones patológicas de la vasculatura placentaria ⁽⁵³⁾.

Se ha informado sobre niveles anormales de autoanticuerpos a antígenos de trofoblasto, placenta y riñón, así como anticuerpos antivascuales ⁽⁵⁵⁾ y contra linfocitos y laminina ⁽⁵³⁾.

Por otro lado, la placentación se acompaña de la invasión de las paredes de las arterias espirales por células trofoblásticas, degeneración de las capas musculares de las paredes arteriales y formación de material fibrinoide, lo que resulta en que los antígenos fetales foráneos expresados en dicho trofoblasto se exponen directamente a la sangre materna que contiene factores inmunes celulares y humorales, por lo que debe existir un mecanismo de tolerancia inmunológica ⁽⁵⁶⁾.

Hay varias comunicaciones que señalan que la hipertensión inducida por el embarazo es un trastorno inmunológico, en el que la respuesta inmunológica materna ante el injerto fetoplacentario es anormal, con falla de los anticuerpos bloqueadores. Se ha asociado esta posibilidad a la primigravidez ⁽⁵⁷⁾, al aumento de la masa trofoblástica, a embarazos con pareja diferente ⁽⁵⁸⁾, embarazo después de donación de oocitos ⁽⁵⁹⁾, embarazo con preservativo (2,4 veces más que con otros anticonceptivos) ⁽⁶⁰⁾, a menor frecuencia de exposiciones a los espermatozoides, soltería ⁽⁶⁰⁾. La incidencia de HIE podría disminuir en el futuro embarazo con la misma pareja si no hubo hipertensión en el embarazo anterior ^(61,62). También, si hubo aborto previo, lo cual no siempre ha sido confirmado ⁽⁶¹⁾.

Aunque no se ha verificado el incremento de la incompatibilidad HLA, sí hay aumento aparente de la doble homocigocidad para antígenos HLA (HLA-A y HLA-B) en la HIE severa ⁽⁶³⁾. Otros estudios encuentran que la presencia del antígeno HLA-DR4 se asocia con mayor incidencia de preeclampsia ⁽⁶⁴⁾, lo cual tampoco ha sido corroborado.

Ya hemos descrito que la galactosa alfa 1-3 galactosa (Gal alfa 1-3 Gal) tiene expresión en las células trofoblásticas humanas en diferentes etapas de la implantación de la placenta y en varias condiciones asociadas al embarazo. No se encuentra Gal alfa 1-3 Gal en la superficie celular de las arterias espirales de mujeres pre-eclámpicas. Pero, los anticuerpos anti-Gal están aumentados en el suero de pre-eclámpicas y eclámpicas. La unión de anticuerpos anti-Gal maternos al trofoblasto podría contribuir a limitar la invasión trofoblástica y participar en el control inmunológico de la implantación ⁽⁶⁵⁾.

DIABETES Y EMBARAZO

En la gestante diabética, hay sobreposición de las anomalías inmunológicas de la diabetes y las modificaciones inmunológicas que ocurren normalmente en el embarazo. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de madres normales y con diabetes Tipo I muestran aumento de CD8+ y disminución de células CD4+, comparadas con las células mononucleares respectivas del cordón (CBMC). Además, las PBMC Tipo I muestran un menor número de células CD3+ DR+ "activadas" y un

mayor número de células CD8+ CD25+ con respecto a la mujer normal, lo que puede reflejar el patrón disregulatorio debido a la condición autoinmune. Las CBMC Tipo I muestran un gran aumento en el número de células CD4+ Leu8+, una subpoblación celular caracterizada por actividad inhibitoria. Con respecto a la liberación de linfoquina en cultivos, la diabetes tipo I parece estar asociada con la sobreproducción de IL1 e IL6, aunque el aumento del segundo es menos evidente en cultivos de CBMC. Como tal, el embarazo en la diabética está asociado con alteraciones mayores de la inmunidad mediada por células que lleva a un estado de inmunodepresión. El estado inmunológico materno influencia la inmunidad fetal, pues hay aumento en el número de células regulatorias y alteración del patrón de producción de linfoquina (IL1 e IL6) por los linfocitos derivados de CBMC de diabéticas, lo que es un reflejo de las características PMNC maternas ⁽⁶⁶⁾.

ISOINMUNIZACIÓN RH

Desde 1901 se ha identificado más de 20 diferentes sistemas de grupo sanguíneo. El sistema ABO fue el primero en ser descrito y continúa como el más significativo clínicamente por las transfusiones de sangre y el trasplante de órganos. Los antígenos ABO son antígenos celulares que consistentemente producen un anticuerpo potente y natural que circula en el plasma de individuos sanos. Los antígenos ABO se expresan en la mayoría de células sanguíneas, órganos y tejidos y en la mayoría de fluidos corporales. La expresión de los antígenos resulta de la interacción de varios genes separados, pero relacionados, los genes ABO, H y Secretor (Se). La especificidad de grupo sanguíneo depende de la herencia de los genes ABO y H y la subsiguiente expresión de estos antígenos en los hematíes.

El antígeno "D" o Rho es, después de los antígenos ABO, el antígeno de grupo sanguíneo más significativo clínicamente. Pertenecce al Sistema Rh, que consiste de un trío de genes tan unidos que se les hereda como paquete. Los antígenos son una parte integral de la membrana del hematíe, a la que le dan estabilidad cuando existen. Su ausencia disminuye la sobrevivencia del hematíe. Los anticuerpos Rh son anticuerpos inmunes que requieren un estímulo y pueden causar complicaciones significativas en el feto y recién nacido ⁽⁶⁷⁾.

Mientras que la enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO es rara -debido a que la mayoría de la isohemaglutininas son anticuerpos IgM que no cruzan la barrera placentaria-, en el caso del factor Rh, los anticuerpos anti-D son inicialmente IgM, pero, ante la persistencia de la antigenicidad, se producen anticuerpos IgG que sí cruzan la placenta y ocasionan la eritroblastosis fetal.

La fisiopatología consiste en que un feto Rh positivo ocasiona la formación de anticuerpos anti-Rh en la madre Rh negativa (quien tiene ausencia del factor Rh). En la primera inmunización, la respuesta inmunológica de la madre Rh negativa es lenta y no se detecta anticuerpos anti-D hasta 6 semanas a 6 meses después de la invasión del factor foráneo. Es por eso que este primer niño no será afectado, salvo muy raras excepciones. Pero, los anticuerpos formados en la madre afectarán a una siguiente gestación con feto Rh positivo. Los anticuerpos anti-Rh atacan los hematíes fetales e

inician su destrucción. Esta destrucción será mayor conforme haya mayor cantidad de anticuerpos, pudiendo provocar anemia fetal severa, hidropesía, hepato- y esplenomegalia, entre otros; la placenta se hipertrofia y tiene mayor vascularización y el líquido amniótico aumenta en volumen y varía su coloración hacia la ictericia por la destrucción de los hematíes fetales.

Sólo uno de cada 10 niños es afectado. Los hematíes fetales son detectados en circulación materna desde las 8 semanas de embarazo y su ingreso aumenta conforme avanza el embarazo. Las hemorragias transplacentarias son comunes en la gestación, pero son pequeñas y sólo en 1 por ciento es mayor de 0,25 mL en el tercer trimestre. O sea, la barrera placentaria no es completamente infranqueable y habría una progresiva disminución de esa aptitud durante el embarazo. La hemorragia feto-materna es varias veces mayor en el parto y, principalmente, con ciertas maniobras obstétricas. La mayor parte de las sensibilizaciones ocurre en esta etapa, cuando una transfusión de sólo 0,1 mL de sangre Rh incompatible puede ocasionar la sensibilización. En los casos de trauma obstétrico o desprendimiento prematuro de la placenta, la transfusión es mucho más grande aún.

La incompatibilidad ABO da un grado de protección al feto con incompatibilidad Rh, -salvo cuando la madre ya ha sido inmunizada anteriormente-, disminuyendo la posibilidad de isoimmunización Rh alrededor de 17 veces.

Se cree que los casos de inmunización al factor Rh en mujeres primigestas que jamás recibieron transfusión, sean debidas a las repetidas pequeñas hemorragias que ocurren durante el embarazo, o a transfusiones materno-fetales *in utero*.

La prevención de la isoimmunización Rh consiste en administrar anticuerpos anti-D a la madre en el período puerperal, acostumbrándose por protocolo a indicarlo dentro de las primeras 78 horas del parto. Pero, como se ha visto más arriba, y debido a la respuesta inmunológica lenta, se puede dar la vacuna hasta varias semanas después. Los productos obtenidos en el mercado tienen 120 y 150 µg de anticuerpo anti-D. La dosis será incrementada de acuerdo a la hemorragia feto-materna que hubiera ocurrido, lo cual se puede establecer estudiando la cantidad de hematíes fetales en sangre materna en la lámina con celdas de Kleihauer. Al administrarse la dosis respectiva, este anticuerpo cubriría los determinantes antigénicos correspondientes de las células fetales y prevenirían su expresión inmunológica, evitando la formación de anticuerpos en sangre materna. La vacuna es también empleada durante el embarazo y luego de un aborto, sin que haya aún consenso sobre su validez real.

HIDROPESÍA FETAL

Conocemos que la transferencia de hematíes y plaquetas fetales a la circulación materna puede estimular una respuesta inmune consistente en la producción de inmunoglobulina que puede atravesar la placenta. De manera similar, el pasaje de células sanguíneas maternas (stem) a un feto inmunológicamente incompetente puede teóricamente producir una enfermedad injerto-versus-huésped. La sensibilización materna a antígenos de los hematíes, tales como

los D y Kell, puede ocasionar anemia, hidropesía y muerte de un feto incompatible. La evaluación de estos embarazos consiste en análisis seriados de bilirrubina en líquido amniótico, así como muestras sanguíneas de cordón umbilical en circunstancias especiales. Ni la ecografía ni la velocimetría Doppler pueden predecir con precisión el hematócrito fetal. En los fetos hidrópicos, el tratamiento preferencial es la transfusión intravascular. La sobrevivencia perinatal en los fetos no hidrópicos es similar con transfusión intravascular o intraperitoneal. La trombocitopenia isoimmune fetal es generalmente el resultado de la sensibilización materna al antígeno PIA1. No hay riesgo mayor de hemorragia intracranial, tanto anteparto como durante el trabajo de parto y el parto. En las muestras de sangre de cordón umbilical obtenidas de fetos a término se puede determinar la cantidad de plaquetas y la necesidad de transfusión de plaquetas, así como puede ayudar en decidir la ruta más apropiada para el parto (68).

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO VASCULAR Y EMBARAZO

Entre las enfermedades del tejido conjuntivo vascular que interactúan con el embarazo, destaca el *lupus eritematoso sistémico* (LES), enfermedad con predisposición genética que afecta a la mujer 9:1 con respecto al hombre, especialmente en la etapa reproductiva, por lo que se postula la influencia que podría tener la producción grande de estrógenos (69,70,71). Aunque la enfermedad es diagnosticada en la mayoría de veces en la mujer no gestante, en un pequeño porcentaje se hace el diagnóstico durante el embarazo y en un 15% cuando hay historia de pérdidas fetales recurrentes. Habrá infertilidad cuando exista insuficiencia renal severa, con creatinina mayor de 3 mg/dL. Es característico el hallazgo de anticuerpos atípicos, principalmente antinucleares (DNA de filamento doble y único, desoxiribonucleoproteína, ribonucleoproteína, antígeno SM, antígenos carbohidrato-proteicos), pero también contra estructuras citoplasmáticas (linfocitos B y T, plaquetas, hematíes y leucocitos) y moléculas antigénicas, como la γ -globulina, cardiolipina y Rh₀ (72). En los pacientes con LES se ha encontrado aumento de antígenos de leucocitos humanos (HLA) de las regiones DRw2 y DRw3 (73). Se cree que la enfermedad sería causada por una infección viral en una persona predispuesta (74).

Se sospecha el LES cuando una mujer en edad reproductiva manifiesta glomerulonefritis, síndrome nefrótico, anemia hemolítica, leucopenia o trombocitopenia. Se buscará anticuerpos anticoagulante lúpico (+5 a 15%) y anticardiolipina, anticuerpos antinucleares (+98%), células LE (+80%), anemia, leucopenia y se hará la interconsulta con el internista o reumatólogo. También se encuentra niveles de C3 y C4 disminuidos y aumento de gamma globulina (75%), prueba de artritis reumatoide positiva (15 a 20%) y serología falsa positiva.

Con respecto al complemento, en el embarazo normal los niveles de C3, C4 y CH50 séricos aumentan gradualmente, mientras que en el LES disminuyen o por disminución en su síntesis o por disminución de su activación, ya que hay niveles normales del

complejo inhibidor C1s-C1. Durante el embarazo normal puede haber incremento de productos de fragmentación de complemento, tales como de C3a plasmático, lo que se correlaciona positivamente con elevaciones de C3. En los embarazos complicados por SLE, los aumentos de C3a son a menudo acompañados por una disminución de C3 total y de CH50. En una minoría de pacientes sin SLE, se ha asociado la preeclampsia con elevaciones de una variedad de productos de fracciones de complemento, como Ba, C3a, C4d, SC5b-9, indicando activación de las cascadas clásica y alterna. Los niveles de CH50 tienden a permanecer normales en estas pacientes. En contraste, las elevaciones de productos de fraccionamiento del complemento frecuentemente acompañan las exacerbaciones de la LES. Una relación alta de CH50/Ba podría diferenciar las pacientes con preeclampsia de aquellas con LES activa. Y la disminución de C3, C4 o CH50 acompañada de elevaciones de los productos de fragmentación de complemento parecen diferenciar una exacerbación de SLE de otras complicaciones del embarazo (⁷⁵).

Si la mujer no ha tenido enfermedad aguda por más de 6 meses antes del embarazo, el LES no recidivaría durante el embarazo y las probabilidades de un recién nacido vivo es de 90%. Las complicaciones del embarazo son varias, principalmente nefritis -en cualquier momento de la gestación- y/o hipertensión inducida por el embarazo (HIE), aborto espontáneo, abortos recurrentes, muerte fetal, parto pre término, retardo de crecimiento fetal intrauterino (RCIU) (⁷⁶). La enfermedad puede exacerbarse después de un aborto inducido o después del embarazo ectópico y la enfermedad del trofoblasto. El compromiso renal aumenta el aborto recurrente. La idea que la enfermedad recurre con más frecuencia en el puerperio está en revisión (^{76,76}). Sin embargo, la mujer puede morir durante el embarazo (1 a 2%) y hasta dos años después, principalmente si tiene complicaciones renales y del sistema nervioso central (⁷⁶). La presencia de HIE y compromiso renal puede ser difícil de diferenciar y el manejo considerará tanto el bienestar materno como el fetal; la mortalidad perinatal ante ambas complicaciones puede llegar al 20% (⁷⁶). Se emplea la hemodiálisis para corregir la insuficiencia renal durante el embarazo. Mujeres con trasplante renal (⁷⁷) y LES requieren una evaluación pre concepcional de las funciones renal, hepática y hematológica, pues hay incidencia alta de HIE severa, infección urinaria, hidronefrosis, prematuridad y sufrimiento fetal (^{69,78}); se les recomendará gestar sólo si el LES y la función renal están estables.

Con respecto al feto, es importante el RCIU -referida a vasculitis placentaria (⁷⁹)-, mas bien de tipo simétrico, con riesgo de secuelas neurológicas, puede ser por el uso de corticoides. Se encuentra células LE en la circulación umbilical y el neonato puede tener alteraciones de la conducción cardíaca y hematológicas (^{69,80}).

Para la exacerbación del LES durante el embarazo, se usa la prednisona 60 mg/día por 2 a 3 semanas, disminuyendo la dosis después hasta retirarla. Se usará dosis mayores cuando hay compromiso del sistema nervioso central con convulsiones o psicosis. En la nefritis lúpica, el tratamiento con prednisona es similar, con 40 a 60 mg/día, aunque a veces hay que añadir azatioprina 1 a 2

mg/kg/día o ciclofosfamida (⁸¹). Se recomienda usar 100 mg de hidrocortisona EV en tres dosis alrededor del parto, pero no en el puerperio, salvo exacerbaciones. Evitar la lactancia en mujeres que reciban inmunosupresores. La anticoncepción es mandatoria, incluyendo la definitiva -preferiblemente en el esposo-, el método de barrera y, con observación cercana, el dispositivo intrauterino.

La *artritis reumatoide* (AR) se inicia con artritis simétrica de las articulaciones pequeñas, muñecas y manos, primero intermitente y luego persistentemente y acompañada de inflamación. Se confirma la enfermedad con títulos de factor reumatoide 1:80 ó mayor, pudiendo ser los anticuerpos antinucleares positivos. La prueba más útil es la artrocentesis, encontrándose un líquido acuoso fluído, negativo para bacterias y cristales, con cuenta de leucocitos de 2000 a 50000/mL. Se ha hallado que la fecundidad de las mujeres que luego desarrollarán AR es menor que las que no tendrán la enfermedad (⁸¹). El 75% de las gestantes tendrán remisión del cuadro en el primer trimestre, usándose prednisona 5 mg/día y dosis baja de salicilatos de 3 g/día. Se puede administrar corticoides intraarticularmente. Se recomendará el descanso y no usar antimaláricos, -como la cloroquina-, las sales de oro, la penicilamina durante la gestación. Durante el parto puede ocurrir compresión de la médula cervical y el compromiso de la pelvis por la artritis puede dificultar el parto vaginal.

El *escleroderma* o *esclerosis sistémica progresiva* se caracteriza por el fenómeno Raynaud, mialgias difusas, artritis de las manos y engrosamiento progresivo y simétrico de la piel de las extremidades. Luego, viene el compromiso de los aparatos renal y gastrointestinal, sufriendo de disfagia e hipertensión maligna. Incrementa el riesgo de abortos, trabajo de parto pre término, distocia de partes blandas, pobre cicatrización de incisiones y episiotomía y mortalidad materna por insuficiencia renal, por HIE y eclampsia.

La *dermatomiositis* compromete piel y músculo, asociándose con malignidad en uno de cada 7 casos. Los glucocorticoides pudieran mejorar el cuadro, siendo la mortalidad perinatal elevada. La *poliarteritis nodosa* es una vasculitis necrotizante de arterias pequeñas y medianas, que se asocia en el embarazo con HIE e insuficiencia renal, pudiendo ocurrir la muerte materna. Se usa inmunosupresores.

El *síndrome de Marfan* es un trastorno hereditario autosómico dominante del tejido conectivo, con debilidad de la pared aórtica, pudiendo ocurrir la disección de la pared mediana de la aorta descendente durante el embarazo, que ocasiona la muerte materna. La cesárea no protege a la madre de esta complicación. El *síndrome de Ehlers-Danlos* se caracteriza por hiperelasticidad de la piel, con tendencia a la rotura arterial y muerte, así como hipervolemia. Las *espondiloartropatías* pueden ser diferenciadas de la *artritis reumatoide* (AR) por ausencia del factor reumatoide; no varía durante el embarazo, siendo su tratamiento similar a la de la AR, con salicilatos. La *artritis psoriásica* puede ocasionalmente necesitar tratamiento con methotrexate.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA AUTOINMUNE Y EMBARAZO

La púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) consiste en la destrucción de las plaquetas por autoanticuerpos IgG, entidad que afecta tres veces más a la mujer que al hombre y que se manifiesta preferentemente en la segunda a cuarta década de la vida, por lo que puede complicarse con el embarazo en 1 a 2/10,000 casos⁽⁸²⁾. Las plaquetas tendrían en su membrana externa un antígeno indeterminado que ocasionaría la elaboración de anticuerpos por el bazo, el hígado y la médula ósea. También, podría depositarse complemento en la misma superficie plaquetaria, lo que atraería macrófagos por quimiotaxis⁽⁸³⁾ y sería factor importante en la trombocitopenia periparto. Ocurrida la unión del anticuerpo IgG y/o complemento sobre la plaqueta, los macrófagos la fagocitarían principalmente en el bazo. Así mismo, los anticuerpos unidos a megacariocitos en la médula ósea impiden una producción suficiente de plaquetas⁽⁸⁴⁾. El diagnóstico se hace detectando trombocitopenia (plaquetas <150,000), aglomeración de plaquetas al examen de sangre periférica, presencia de megatrombocitos con muchos gránulos secretorios, aspiración de médula ósea si la cuenta de plaquetas es <50,000/mL. Se descartará infección viral reciente, radiación, infiltración por leucemia o linfoma, deficiencia vitamínica o de folato, síndrome HELLP, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, lupus eritematoso sistémico⁽⁸²⁾. No parece que el embarazo exacerba la PTA. En los casos que se complican con trombocitopenia, algunas requieren corticoides y, raramente, esplenectomía, remitiendo el cuadro post parto. Las gestantes pueden presentar epistaxis, hemorragia retiniana o gingival, hemorragia puerperal en 26%⁽⁸⁵⁾, sangrado de episiotomía o laceraciones y, raramente, muerte materna⁽⁸⁶⁾. El IgG antiplaqueta cruza la barrera placentaria y puede ocasionar alrededor de 20% de mortalidad perinatal^(85,87,88), principalmente por hemorragia intracerebral, por lo que se recomienda atender el parto por cesárea en fetos que en muestras percutáneas de cordón -mejor que de cuero cabelludotengan <50,000 plaquetas/mL, lo que no salva de morbimortalidad al recién nacido. Ni la cuenta de plaquetas ni los niveles de anticuerpos antiplaquetarios maternos tendrían correlación directa con la trombocitopenia del neonato.

El tratamiento de la PTA es con corticosteroides orales, que mejoraría la producción de plaquetas por la médula ósea. Se administra prednisona 1,0 a 1,5 mg/kg/día hasta que la producción de plaquetas se normalice, lo que ocurre en la mitad de casos, disminuyéndose luego el corticoide gradualmente. Es controvertida la administración de 60mg de prednisona diario durante las 3 a 4 últimas semanas del embarazo para prevenir la trombocitopenia neonatal⁽⁸⁹⁾. La prednisona es inactivada por la placenta y sólo 10% llega al feto; cerca de 50% de la dexametasona es inactivada por la placenta⁽⁹⁰⁾. Si en pleno tratamiento con prednisona se iniciara el parto, se administra hidrocortisona 100 mg EV cada 8 horas durante el trabajo de parto, 100 mg EV cada 12 horas el segundo día y, luego, se continúa por vía oral⁽⁸²⁾. Si la paciente no responde a los corticoides orales, se administra globulina (IgG)

hiperinmune EV, 400 mg/kg/día por 5 días consecutivos, la que bloquearía los receptores Fc de los macrófagos del sistema reticuloendotelial⁽⁹¹⁾. La duración del tratamiento puede ser de 4 a 5 semanas, por lo que se administra al final del embarazo, sin que impida siempre la trombocitopenia neonatal⁽⁹²⁾. Su costo es muy alto, por lo que se la está reemplazando por la inmunoglobulina rhesus (RhIg) que, al sensibilizar los hematíes, bloquea el sistema reticuloendotelial^(82,93).

Si no hubiera respuesta con los tratamientos anteriores, se recurre a la esplenectomía, exitosa en el 70%, normalizándose las plaquetas en dos semanas. La esplenectomía es más sencilla quirúrgicamente antes del tercer trimestre del embarazo, por lo que al final de la gestación se sugiere la IgG EV, inducción del feto al adquirir madurez y esplenectomía en el puerperio. No se recomienda la cesárea más esplenectomía, salvo que se indique la cesárea por estrictas razones obstétricas. Y si no mejorara la paciente con la esplenectomía, se usa el danazol 200 mg 3-4/día, que disminuiría el número de receptores Fc en los macrófagos, con repuesta en 6 a 8 semanas⁽⁹⁴⁾ y que pudiera ser androgenizante. También, se ha utilizado plasmaféresis y agentes quimioterapéuticos, como ciclofosfamida, azathioprina y alcaloides de la vinca, que han sido asociados a retardo de crecimiento fetal, malformaciones congénitas menores y leucopenia y trombocitopenia neonatal^(95,96,97).

TRANSPLANTE DE ÓRGANOS Y DROGAS INMUNOSUPRESORAS DURANTE EL EMBARAZO

Como cada vez se realiza un número mayor de trasplantes en el mundo y en nuestro país, con sobrevida de la mujer y la probabilidad futura de embarazo, es importante recordar qué puede ocurrir con el empleo de drogas inmunosupresoras durante la gestación. La mayor experiencia es con trasplantes del riñón, pero en la literatura se encuentra ahora mujeres con trasplantes de médula ósea, hígado, corazón, corazón-pulmón que luego gestaron⁽⁹⁸⁾, lo que trae nuevas experiencias al ginecoobstetra. Las drogas más empleadas durante el embarazo son los corticoesteroides, la azathioprina, la ciclosporina. Mientras con la prednisona no se ha encontrado incremento de malformaciones, con la azathioprina sí habría un pequeño aumento de estenosis pulmonar, ductus arteriosus, hernias inguinales y se cree pudiera tener efectos a largo plazo en la fertilidad del recién nacido. Con la ciclosporina, aumentan las infecciones virales en la mujer, hay hipertricosis y anemia; existe pasaje selectivo por placenta y leche materna, pero sin aumento de alteraciones cromosómicas. Habría un incremento de la posibilidad de neoplasia cervical⁽⁹⁸⁾.

Una de cada 50 mujeres transplantadas renales gesta⁽⁹⁹⁾, siendo las complicaciones la hipertensión, proteinuria, muerte fetal intrauterina, retardo de crecimiento fetal, prematuridad, insuficiencia renal, rechazo del injerto, infecciones urinarias, muerte materna^(78,100). Los resultados son mejores cuando el injerto es con riñón de donante vivo, recomendándose gestar cuando la función renal es satisfactoria, con creatinina menor de 1,4 mg/dL⁽¹⁰¹⁾. Vi-

gilar la hidronefrosis con ecografía o urografía excretoria. La hipertensión, el dolor y el edema del injerto y la fiebre pueden indicar rechazo del injerto, debiendo usarse altas dosis de corticoides y, eventualmente, terminar el embarazo. No se observa incremento en malformaciones fetales ⁽¹⁰²⁾.

El trasplante de médula ósea se realiza en pacientes con trastornos hematológicos malignos y no malignos, tales como leucemia o anemia aplásica. Previamente, se usa dosis altas de ciclofosfamida con o sin irradiación, lo que pudiera alterar la función ovárica, especialmente en mujeres mayores de 25 años. Se informa que los niños que nacen de estas mujeres no tienen mayor riesgo de malformaciones congénitas ⁽⁹⁸⁾.

Hay muy pocos casos de gestaciones en transplantadas hepáticas, observándose retardo de crecimiento fetal, así como en transplantadas cardíacas o cardio-pulmonares ^(98,103).

La consejería antes del embarazo es importante en las mujeres transplantadas, evaluándose las probabilidades de transmitir a sus hijos los problemas que originaron el trasplante, así como la posible sobrevivencia después del trasplante, lo que puede significar que deje en la orfandad a un niño muy pequeño. También es importante que la mujer no abandone las drogas inmunosupresoras. La madre puede tener más probabilidades de infecciones virales, especialmente a citomegalovirus y hepatitis B, los que pueden infectar al recién nacido. Se recomienda no gestar antes de 18 a 24 meses después del trasplante, siendo el control pre natal efectuado por un equipo multidisciplinario, incluyendo al psicólogo y el servicio social ⁽¹⁰²⁾. Tendrá exámenes de laboratorio diversos y periódicos, ecografías obstétricas y pruebas de bienestar fetal. Se recomienda el parto vaginal, evitar muchos exámenes pélvicos y la amniorrhexis, la atención inmediata de la rotura prematura de membranas, el empleo de profilaxis antibiótica en la cesárea, el tratamiento agresivo de la endometritis puerperal. El recién nacido tendrá un examen meticoloso, sugiriéndose el análisis cromosómico. Evitar la lactancia materna, por el empleo de las drogas inmunosupresivas ⁽⁹⁸⁾.

INFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO

No se ha encontrado una resistencia menor de la mujer embarazada a las infecciones bacterianas ni a los virus RNA. Sin embargo, las infecciones a virus DNA, especialmente a citomegalovirus y papiloma virus, serían algo más severas que en la no gestante ⁽¹⁰⁴⁾. También, lo serían las infecciones por malaria ^(104,105), toxoplasma, amebas, giardia, tripanosomas, coccidioidomycosis ⁽¹⁰⁶⁾, candidiasis, Listeria. Por lo que, el ginecoobstetra que atiende a una gestante debe tener conocimiento básico de las defensas del huésped y las alteraciones normales de dichas defensas durante el embarazo y conocer la resistencia bacteriana a los agentes antimicrobianos, con el objeto de determinar apropiadamente la localización, el microorganismo y la droga a prescribir ⁽¹⁰⁷⁾.

INMUNIDAD Y PARTO PRETÉRMINO

Nos ocupamos anteriormente sobre las posibilidades como el feto evita ser rechazado por la madre ⁽¹⁰⁸⁾. Por otro lado, se consi-

dera que el mecanismo de protección sea mas bien similar a lo que ocurre con las neoplasias malignas. Las células malignas activan mecanismos inmunosupresores que favorecen su presencia y multiplicación. De manera similar, el trofoblasto murino induce el acúmulo en la decidua de células supresoras naturales que no son linfocitos T, al liberar el factor β de crecimiento transformador (TGF- β), que suprime la inmunidad celular y humoral y se une a las células matadoras linfocito-activadas (células LAK) e inhibe su inducción por interlequina 2 (IL-2) ⁽¹⁰⁹⁾. Las células trofoblásticas son resistentes a la destrucción por las células matadoras naturales (NK), aún después de la activación de las últimas por gamma interferón (IFN-gamma) y por los linfocitos T citotóxicos (CTLs) antígeno-específicos. Pero, en presencia de niveles altos de IL-2, las células NK se convierten en células LAK y lisan las células trofoblásticas. Algo similar ocurre con otras citoquinas, como el factor alfa de necrosis de tumor (TNF alfa), el IFN-gamma y la IL-1, cuando se les induce antes de que ocurra la producción de TGF- β . Secundariamente, hay destrucción de las células que expresan el antígeno paterno en la superficie fetal por CTLs antígeno-específicos.

La infección bacteriana puede sobrepasar la inmunosupresión inducida por tumor y ocasionar un ataque inmunológico sobre las células tumorales al activar los macrófagos e inducir células LAK y CTLs con IL-2 activada. Por lo que la repuesta immune mediada por células -y no la humoral- sería valiosa para la sobrevivencia fetal. Los macrófagos tienen presencia importante en la decidua y en la placenta, mientras los linfocitos T y B tienen niveles menores. Los macrófagos producen proteasas y colagenasas que, por fagocitosis y eliminación del debris celular, facilitan la acomodación del embrión, así como limitan la respuesta immune a antígenos propios y eliminan complejos inmunes potencialmente dañinos de la circulación. Pero, al alterar su función ante infecciones externas o activación del sistema immune, esta protección al embarazo sería sobrepasada.

La interlequina-1 (IL-1) ha sido implicada en el mecanismo del parto cuando existe infección. Mientras que la IL-1 alfa y la IL-1 beta no son detectables en el líquido amniótico de gestantes en el segundo trimestre, la IL-1 tiene niveles altos en pacientes con rotura prematura de membranas pretérmino, durante el trabajo de parto y cuando hay cultivos de líquido amniótico positivos ⁽¹¹⁰⁾.

Los macrófagos residentes en ciertos tejidos producen prostaglandina E_2 (PgE₂) y no IL-1 o TNF alfa, están involucrados en la quimiotaxis y fagocitosis, pero no son tumoricidas o embriocidas, son insensibles a los lipopolisacáridos (LPS) e ineficientes en tragar células extrañas y en procesar antígenos para presentarlos a los linfocitos T de ayuda.

La activación de un macrófago se induce al unirse IFN-gamma a receptores específicos de su superficie, pudiendo entonces unirse a células tumorales y, posiblemente, embrionarias. Luego, los LPS de la pared celular de las bacterias gram-negativas, que normalmente no actúan sobre los macrófagos residentes, sí producen cambios en los macrófagos activados, volviéndolos tumoricidas. Se segrega peróxido de hidrógeno y radicales superóxido,

colagenasas y proteinasas, las que alteran la superficie del tumor y, posiblemente, aumenta su inmunogenicidad y reconocimiento por los CTLs.

Los macrófagos también producen TNF alfa y componentes de complemento que atraen los macrófagos circulantes (monocitos) a los sitios de activación inmunológica, los que son imprimados por IFN-gamma para también responder a los LPS, incrementando la respuesta inmune mediada por células.

Los recientemente activados macrófagos producen IL-1 que activa a los linfocitos T de ayuda a segregar IFN-δ y IL-2. Con cantidades elevadas de IL-2, las células NK desarrollan las células LAK que destruyen células trofoblásticas y tumorales. El TNF alfa y el IFN-gamma inhiben la producción de TGF-β y de PgE₂, inhibidores secundarios de la respuesta inmune mediada por células. Los macrófagos activados también producen IFN-β que inhibe la actividad de TGF-β (111).

El TNF alfa también induce la producción por el macrófago de la IL-6, estímulo para la síntesis de proteínas hepáticas de fase aguda, precursores de fibrinógeno y complemento, y que activa las células LAK. TNF alfa también inhibe la síntesis de DNA por el trofoblasto e interfiere con el crecimiento de la célula epitelial. A su vez, el IFN-gamma sensibiliza las células blanco a la acción lítica del TNF alfa (112). Experimentalmente, la inyección de TNF alfa a pericotas no produce alteración del embarazo, salvo que sea precedida por la inyección de extracto microbiano, que activa los macrófagos y se produce el parto pretérmino. TNF alfa tiene acción sinérgica con IFN-gamma para activar los genes de macrófago para antígenos clase II y muerte celular. El TNF alfa también actúa sinérgicamente con LPS para liberar el factor activador de plaquetas (PAF), producto celular inflamatorio que induce la necrosis tisular (113) y estimula las contracciones miométricas (114).

Se sospecha que la infección pélvica podría ser un antecedente importante para la ocurrencia posterior de un parto pretérmino, al quedar siempre una infección de grado menor que se incentivaría por la presencia de pocos nuevos microorganismos (115). La respuesta individual para vencer dicha inmunosupresión podría depender del gen para TNF alfa localizado en el cromosoma 6, adyacente al locus principal de histocompatibilidad. Aunque el espermatozoide y el líquido seminal humanos son inmunosupresores, el eyaculado tiene cinco a seis especies diferentes de bacterias que pueden activar la respuesta inmune y sensibilizar los macrófagos deciduals (115,116,117). Los macrófagos producen PgE₂ y, si son activados por TNF alfa producen más PgE₂ luego de exposición a LPS. Por lo que, una infección influirá sobre la producción de PgE₂. La liberación de ácido araquidónico ligado a la membrana del macrófago es normalmente inhibido por IFN-δ, salvo en presencia de bacterias (109). Se conoce que la membrana amniótica contiene niveles altos de ácido araquidónico (118) y las bacterias infectivas y las que normalmente viven en la vagina (*Estafilococo coagulasa negativo*, *Mycoplasma* y *Gardnerella vaginalis*) sintetizan y liberan fosfolipasa A₂ (119) e inducen a la síntesis de PgE₂ por el amnios humano (120). Por lo que, la infección bacteriana o colo-

nización en el útero puede provocar el parto pretérmino en mujeres susceptibles, al inducir la producción de PgE₂ al segregar fosfolipasa A₂ o al activar macrófagos y linfocitos a producir citoquinas e intermediarios inflamatorios que aumentan la liberación de PgE₂ por el amnios y las células del sistema inmune.

Las concentraciones del factor activador de plaquetas (PAF) están incrementadas nueve veces en el líquido amniótico del embarazo a término y dos a tres veces más en la rotura prematura de membranas o en el parto pretérmino, mientras la PgE₂ no aumenta en la RPM sin infección (121). El PAF induce contracciones del miometrio (122). TNF alfa y LPS actúan sinérgicamente en inducir producción de PAF (113), mientras PAF estimula la producción de PgE₂ y, sinérgicamente, inducirían el trabajo de parto (63). El TNF alfa actuaría sólo en casos de infección. La IL-6 en líquido amniótico aumenta de 10 ng/mL a término ó 19 ng/mL en el trabajo de parto a 50 ng/mL o en casos de cultivos negativos pero con resistencia a la tocolisis y a 375 ng/mL con cultivos positivos y que no responden a la tocolisis (123), por lo que puede ser un buen indicador de la presencia de corioamnionitis en el parto pretérmino. Si bien, la antibioticoterapia puede ayudar en algunos casos, se podría obtener mayor beneficio reduciendo la producción de PgE₂, PAF, IL-2, IL-6 o la activación del sistema inmune celular mediado por TNF o aumentando la secreción local de TGF-β.

INMUNOLOGÍA EN LA ANTICONCEPCIÓN

Actualmente, existe la posibilidad de desarrollar anticuerpos contra hormonas del hombre o de la mujer, contra enzimas, líquido seminal, endometrio (124), oocitos o contra trofoblasto. El siguiente cuadro de Scott y Beer sintetiza tal posibilidad.

LUGARES EN LOS QUE SE PUDIERA EMPLEAR PROCESOS INMUNOLÓGICOS PARA INHIBIR LA FERTILIDAD

HOMBRE	MUJER
PITUITARIA: LH, FSH TESTÍCULO: TESTOSTERONA ANTÍGENOS ÓRGANO- ESPECÍFICOS SEMEN: ESPERMATOZOIDE	HIPÓFISIS: LH, FSH OVARIO: ESTRÓGENO PROGESTERONA ÚTERO: BLASTOQUININA RECEPTORES HORMONALES ANTÍGENOS DE ENDOMETRIO
ENZIMAS ESPERMÁTICAS	TROFBLASTO: HCG, HPL
LÍQUIDO SEMINAL	ANTÍGENOS ÓRGANO- ESPECÍFICOS

Experimentos realizados en animales han ocasionado la disminución de la espermatogénesis y de la libido en el macho o la supresión de la ovulación, del estro, de la implantación o del desarrollo embrionario en la hembra. Por otro lado, la inmunización activa simultánea contra estrógenos y andrógenos en animales incrementa la ovulación. Será aspecto de interés futuro la producción de vacunas dirigidas a neutralizar hormonas endógenas, en los diferentes niveles del eje corteza-hipotálamo-hipófisis-gonadal^(125,126).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1) **Gall SA.** Immunologic factors influencing pregnancy. *Obstet Gynecol Annual* 1985, pag.25-44.
- 2) **Herrera-Gonzalez NE, Dresser DW.** Fetal-maternal immune interaction: blocking antibody and survival of the fetus. *Dev Comp Immunol* 1993; 17: 1.
- 3) **Billington WD.** The normal fetomaternal immune relationship. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1992; 6: 417.
- 4) **Pacheco J.** Presencia de espermaglutininas en el suero y en las secreciones del tracto genital en mujeres infértiles. Tesis Doctoral, Prog Acad Med Hum UNMSM, 1973.
- 5) **Peters AJ, Coulam CB.** Sperm antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27: 156.
- 6) **Boue F, Lassalle B, Duquenne C, Villaroya S, Testart J, Lefevre A, Finaz C.** Human sperm proteins from testicular and epididymal origin that participate in fertilization: modulation of sperm binding to zona-free hamster oocytes, using monoclonal antibodies. *Mol Reprod Dev* 1992; 33: 470.
- 7) **Brucker C, Sandow BA, Blackmore PF, Lipford GB, Hodgen GD.** Monoclonal antibody AG7 inhibits fertilization post sperm-zona binding. *Mol Reprod Dev* 1992; 33: 451.
- 8) **Alexander NJ.** Reproductive immunology: relevance to infertility practice. *Arch Immunol Ther Exp Warsz.* 1990; 38: 23-30.
- 9) **Caudle MR.** Reproductive immunology. En García CR, Mastroianni L, Amelar RD, Dubin L "Current Therapy of Infertility - 3". B.C.Decker Inc., Toronto-Philadelphia, 1988.
- 10) **Goldfarb AF.** Unexplained infertility. En García CR, Mastroianni L, Amelar RD, Dubin L "Current Therapy of Infertility - 3". B.C.Decker Inc., Toronto-Philadelphia, 1988.
- 11) **McShane PM, Schiff I, Trentham DE.** Cellular immunity to sperm in infertile women. *JAMA.* 1985; 253:3555-3558.
- 12) **Moghissi KS, Sacco AG, Borin K.** Immunologic infertility: I. Cervical mucus antibodies and postcoital test. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 136: 941-950.
- 13) **Pacheco-Romero J, Gleich GJ, Loegering DA, Johnson CE.** Spermagglutinating activity and female infertility. *JAMA* 1973; 224:849-852.
- 14) **Boehme M, Donat H.** Identification of lymphocyte subsets in the human fallopian tube. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 81.
- 15) **Bronson RA.** Male immunologic infertility. En García CR, Mastroianni L, Amelar RD and Dubin L "Current Therapy of Infertility - 3". B.C.Decker Inc., Toronto-Philadelphia, 1988.
- 16) **Naz RK, Kaplan P, Goldstein AL.** Thymosin alpha-1 enhances the fertilizing capacity of human sperm cell: implication in diagnosis and treatment of male infertility. *Biol Reprod* 1992; 47: 1064.
- 17) **Lockshin MD, Druzin ML, Goei S, et al.** Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1985; 313: 152.
- 18) **Gobert B, Barbarino-Monnier P, Guillet-May F, Bene MC, Faure GC.** Anti-ovary antibodies after attempts at human in vitro fertilization induced by follicular puncture rather than hormonal stimulation. *J Reprod Fertil.* 1992; 96: 213.
- 19) **Stern J, Coulam CB.** New concepts in ovarian regulation: an immune insight. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27: 136.
- 20) **Dewolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen J, Van Assche A, Reaner M.** Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 829.
- 21) **Haas GG.** Immunologic factors in recurrent abortion and infertility. En García CR, Mastroianni L, Amelar RD, Dubin L "Current Therapy of Infertility - 3". B.C.Decker Inc., Toronto-Philadelphia, 1988.
- 22) **Gleicher N.** Autoantibodies in normal and abnormal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 269.
- 23) **Birdsall M, Pattison N, Chamley L.** Antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; 32: 328.
- 24) **Firkin BG, Howard MA, Radford N.** Possible relationship between lupus inhibition and recurrent abortions in young women. *Lancet* 1980; 2: 366.
- 25) **Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC.** The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 369.
- 26) **Lubbe WF, Liggins GC.** Lupus anticoagulant, thrombosis and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 322.
- 27) **Lubbe WF, Liggins GC.** Role of lupus anticoagulant and autoimmunity in recurrent pregnancy loss. *Seminars Reproductive Endocrinology* 1988; 6: 181.
- 28) **Carreras LO, Vermeylen J, Spitz B, VanAssche A.** Lupus anticoagulation and inhibition of prostacyclin formation in patients with repeated abortion, intrauterine growth retardation, and intrauterine death. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 890.
- 29) **Editorial.** Lupus anticoagulant. *Lancet* 1984; 1: 1157.
- 30) **SanFelippo MJ, Drayna CJ.** Prekallikrein inhibition associated with lupus anticoagulant. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 275.
- 31) **Crosgriff TM, Martin BA.** Low functional and high antigenic antithrombin III level in a patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 94.
- 32) **Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershgold M.** Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1985; 313: 1322.
- 33) **Gregorini G, Settl G, Remuzzi G.** Recurrent abortion with lupus anticoagulant and pre-eclampsia: a common final pathology for two different diseases? *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 194.
- 34) **Gleicher N, Harlow L, Zilberstein M.** Regulatory effect of antiphospholipid antibodies on signal transduction: a possible model for autoantibody-induced reproductive failure. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 637.
- 35) **Mueh JR, Herbst KD, Rapaport SI.** Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; 92: 156.
- 36) **Shown RT, Trentham DE.** Drug induced lupus: an adjuvant disease? *Am J Med* 1981; 71: 5.
- 37) **Rix P, Stentoft J, Aunsholt NA, Dueholm M, Tilma KA, Hoier-Madsen M.** Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in an obstetric population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 605.
- 38) **Triplett DA, Harris EN.** Antiphospholipid antibodies and reproduction. *Am J Reprod Immunol* 21: 123-31, 1989.
- 39) **Derue GJ, Englert HJ, Harris EN, Gharavi AE, Morgan SH, Hull RG.** Fetal loss in systemic lupus in association with anticardiolipin antibodies. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 5: 207.
- 40) **Reece EA, Garielli S, Cullen MT, Zheng X, Hobbins JC, Harris EN.** Recurrent adverse pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 162.
- 41) **Harris E, Chan J, Asherson R, et al.** Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2153.
- 42) **Brown HL.** Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 17.

- 43) Hull RG, Harris EN, Morgan SH, et al. Anti-Ro antibodies and abortions in women with SLE. *Lancet* 1983; 2: 1138.
- 44) Hellgren M, Tengburn L, Abidgrand U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 14: 127.
- 45) Rosove MH, Tabsh K, Howard P, et al. Heparin therapy for prevention of fetal wastage in women with anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulants. *Blood* 1987; 70: 379a.
- 46) Rosove MH, Tabsh K, Wasserstrum N, Howard P, Hahn BH, Kalunian KC. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 630.
- 47) Castro O, Farver LR, Clyne LP. Circulating anticoagulants against factor IX and XI in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1972; 77: 543.
- 48) Scott Jr, Branch DW, Kochenour NK, Ward K. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1055.
- 49) Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C. Preeclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet* 1987; 2: 425.
- 50) Bailey K, Herrod HC, Younger R, Shaver D. Functional aspects of T-lymphocyte subsets in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 211.
- 51) Massobrio M, Benedetto C, Bertini E, Tetta C, Camussi E. Immune complexes in pre-eclampsia and normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 578.
- 52) Sridman V, Yang SL, Moawad A, Degroot LJ. T-cells subsets in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 566.
- 53) El-Roeiy A, Gleicher N. The immunologic concept of pre-eclampsia. En Rubin PC "Handbook of Hypertension", Vol. 10, Elsevier Science, Amsterdam, 1988.
- 54) Moore MP, Carter NP, Redman CWG. Lymphocyte subsets in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 326.
- 55) Mel'nikov VA, Kupaev IA, Lipatov IS. [Anti-vascular antibodies in women with physiological pregnancy and pregnancy complicated by gestosis]. *Akush Ginekol Mosk* 1992 (3-7): 19.
- 56) Sibai BM. Immunologic aspects of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 27.
- 57) Redman CW. Immunological aspects of pre-eclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1992; 6: 601.
- 58) Feeney JG. Preeclampsia and changed paternity. En: Bonnar J MacGillivray I, Symmonds EM "Pregnancy Hypertension". University Park Press, Baltimore, 1980.
- 59) Serhal P, Cragt H. Immune basis por pre-eclampsia: evidence from oocyte recipients. *Lancet* 1987; 1: 744.
- 60) Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 1989; 262: 3143.
- 61) Campbell D, MacGillivray I, Carr-Hill P. Preeclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 131.
- 62) Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruiz AR. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravidas: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1011.
- 63) Redman CWG, Bodmer WF, Bodmer JG, Beilitt LJ. HLA antigens in severe preeclampsia. *Lancet* 1978; 2:397.
- 64) Kilpatrick DC, Gibson F, Liston WA, Livingston J. Association between susceptibility to pre-eclampsia within families and HLA DR4. *Lancet* 1989; 2: 1063.
- 65) Christiane Y, Aghayan M, Emonard H, Lallemand A, Mahieu P, Foidart JM. Galactose alpha 1-3 galactose and anti-alpha galactose antibody in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 1992; 13: 475.
- 66) Giordano C, De-Maria R, Mattina A, Stassi G, Todaro M, Pugliese A, Galluzzo G, Botta RM, Galluzzo A. Analysis of T-lymphocyte subsets after phytohemagglutinin stimulation in normal and type 1 diabetic mothers and their infants. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 65.
- 67) Sigmon JM. Basic principles of the ABO and Rh blood group systems for hemapheresis practitioners. *J Clin Apheresis* 1992; 7: 158.
- 68) Jackson GM, Scott JR. Alloimmune conditions and pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1992; 6: 541.
- 69) Gimovsky ML, Benner P, Montoro M, et al. Successful pregnancy in a patient with SLE, renal transplantation and chronic renal failure. *J Reprod Med* 1983; 28: 677.
- 70) Gimovsky ML, Montoro M, Paul RH. Pregnancy outcome in women with SLE. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 686.
- 71) Gimovsky ML, Montoro M. Systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 35.
- 72) Tan EM. Special antibodies for the study of systemic lupus erythematosus: an analysis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 753.
- 73) Scherak O, Smolen JS, Mayr WR. HLADRW3 and SLE. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 954.
- 74) Steinberg AD, Raveche ES, Laskin CA, et al. SLE: insights from animal models. *Ann Intern Med* 1984; 100: 714.
- 75) Abramson SB, Buyon JP. Activation of the complement pathway: comparison of normal pregnancy, preeclampsia, and systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 183.
- 76) Finec LG, Barnett EV, Danovitch GM, et al. SLE in pregnancy. *Ann Intern Med* 1981; 94: 667.
- 77) Pacheco J. Manual de Obstetricia. Editorial San Miguel, 1994.
- 78) Huaman M, Carrillo L, Mayorga G, Pacheco J, Vidalón A. Embarazo post transplante renal. *Ginecol Obstet Perú* 1990; 36: 16.
- 79) Abramovosky CR, Vegas ME, Swinehart G, et al. Decidual vasculopathy of the placenta in lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1980; 303: 668.
- 80) Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, et al. Connective tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein and congenital heart block. *N Engl J Med* 1983; 309: 209.
- 81) Nelson JL, Koepsell TD, Dugowson CE, Voigt LF, Daling JR, Hansen JA. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 7.
- 82) Moise KJ. Autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 51.
- 83) McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1981; 304: 1135.
- 84) Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanism of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 1989; 320: 974.
- 85) O'Reilly RA, Taber B. Immunologic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 590.
- 86) Noriega-Guerra L, Aviles-Miranda A, de la Cadena OA, Espinosa IM, Chávez F, Pizzuto J. Pregnancy in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 439.
- 87) Moise KJ, Carpenter RJ, Cotton DB, Wasserstrum N, Kirshon B, Cano L. Percutaneous umbilical cord sampling in the evaluation of fetal platelet counts in pregnant patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 346.
- 88) Scioscia AL, Grannum PA, Copel JA, Hobbins JC. The use of percutaneous umbilical blood sampling in immune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1066.
- 89) Strother SV, Wagner AM. Prednisone in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1988; 319: 178.
- 90) Levitz M, Jansen V, Danclis J. The transfer and metabolism of corticosteroids in the perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 363.
- 91) Febr J, Hoffman V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1982; 306: 1254.

- 92) **Pappas C.** Placental transfer of immunoglobulins in immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1986; 1: 389.
- 93) **Moise KJ, Cano LE, Sala DJ.** Resolution of severe thrombocytopenia in a pregnant patient with rhesus-negative blood with autoimmune thrombocytopenic purpura after intravenous rhesus immune globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1237.
- 94) **Schreiber AAD, Chien P, Tomaski A, Cines DB.** Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1987; 316: 503.
- 95) **Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM.** Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 233.
- 96) **Gilliland J, Weinstein L.** The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obstet Gynecol Survey* 1983; 38: 6.
- 97) **Nicholson HO.** Cytotoxic drugs in pregnancy: review of reported cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1968; 75: 307.
- 98) **Sims CJ.** Organ transplantation and immunosuppressive drugs in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 100.
- 99) **Penn I, Makowski EL, Harris P.** Parenthood following renal transplantation. *Kidney Int* 1980; 18: 221.
- 100) **O'Connell PJ, Catterson RJ, Stewart JH, Mahony JF.** Problems associated with pregnancy in renal allograft recipients. *Int J Artif Organs* 1989; 12: 147.
- 101) **Hou S.** Pregnancy in organ transplant recipients. *Med Clin North Am* 1989; 73: 667.
- 102) **Lau RJ, Scott JR.** Pregnancy following renal transplantation. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28: 339.
- 103) **Lowenstein BR, Vain NW, Perrone SV, Wright DR, Bouillon FJ, Falvalora RG.** Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 589.
- 104) **Weinberg ED.** Pregnancy associated depression of cell mediated immunity. *Rev Infec Dis* 1984; 6: 814.
- 105) **Diro M, Beydoun SN.** Malaria in pregnancy. *South Med* 1982; 72: 959.
- 106) **Smale LE, Waechter KG.** Dissemination of coccidioidomycosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 356.
- 107) **Yancey MK.** Host defenses and bacterial resistance. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 413.
- 108) **Clark DA.** Controversies in reproductive immunology. *Crit Rev Immunol* 1991; 11: 215.
- 109) **Witkin S, McGregor JA.** Infection-induced activation of cell-mediated immunity: possible mechanism for preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 112.
- 110) **Romero R, Mazor M, Brandt F, Sepulveda W, Avila C, Cotton DB, Dinarello CA.** Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta in preterm and term human parturition. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27: 117.
- 111) **Hunt JS.** Immunobiology of pregnancy. *Curr Opin Immunol* 1992; 4: 591.
- 112) **Feinman R, Henriksen-DeStefano D, Tsujimoto M, et al.** Tumor necrosis factor is an important mediator of tumor cell killing by human monocytes. *J Immunol* 1987; 138: 635.
- 113) **Sun XM, Hsueh W.** Bowel necrosis induced by tumor necrosis factor in rats is mediated by platelet-activating factor. *J Clin Invest* 1988; 81: 1328.
- 114) **Clark DA, Slapsys R, Chaput A, et al.** Immunoregulatory molecules of trophoblast and decidual suppressor cell origin at the maternofetal interface. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986; 10: 100.
- 115) **Toth M, Witkin SS, Ledger W, et al.** The role of infection in the etiology of preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 723.
- 116) **Hillier SL, Rabe LK, Muller CH, et al.** Relationship of bacteriologic characteristics to semen indices in men attending an infertility clinic. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 800.
- 117) **Witkin SS.** Failure of sperm-induced immunosuppression: association with anti-sperm antibodies in women. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 160: 1166.
- 118) **Curbelo V, Bejar R, Benirschke K, et al.** Premature labor. I. Prostaglandin precursors in human placental membranes. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 473.
- 119) **Bejar R, Curbelo V, Davis C, et al.** Premature labor. II: Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 479.
- 120) **Lamont RF, Anthony F, Myatt L, et al.** Production of prostaglandin E2 by human amnion in vitro in response to addition of media conditioned by microorganisms associated with chorioamnionitis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 819.
- 121) **Romero R, Emamian M, Wan M, et al.** Prostaglandin concentrations in amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1461.
- 122) **Hoffman DR, Romero R, Johnston JM.** Detection of platelet-activating factor in amniotic fluid of complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 525.
- 123) **Romero R, Avila C, Santhanam U, et al.** Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor: association with infection. *J Clin Invest* 1990; 85: 1392.
- 124) **Ravn V, Teglbjaerg CS, Mandel U, Dabelsteen E.** The distribution of type-2 chain histo-blood group antigens in normal cycling human endometrium. *Cell Tissue Res* 1992; 270: 425.
- 125) **Reeves JJ, Chang CF, deAvila DM, Grieger DM, Johnson HE, Roberts AJ.** Vaccines against endogenous hormones: a possible future tool in animal production. *J Dairy Sci.* 1989; 72: 3363-71.
- 126) **Roberts AJ, Reeves JJ.** Reproductive and endocrine changes in ewes actively immunized against estrogens and androgens. *J Reprod Immunol* 1991; 19: 179-95.