



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1993; 39 (15): 17-38

INMUNOLOGÍA Y REPRODUCCION HUMANA

*[José HUAMAN ELERA \(D.M.\)](#).

El nacimiento de un individuo es el fruto de uno de los enigmas más extraños de la biología, porque para la madre, el feto que lleva en su ser durante los nueve meses del embarazo es un cuerpo extraño. En toda lógica debería rechazarlo como un "vulgar" injerto.

INTRODUCCION

La Inmunología viene a ser para nosotros, los Gineco Obstetras, un conocimiento un tanto difícil de aprender, como tal vez lo sería para el inmunólogo comprender el mecanismo del parto podálico y sus adecuaciones a una pelvis viciada; pero la participación moderna y trascendental de esta rama de la Medicina en la gineco-obstetricia, nos obligan a estudiarla, comprenderla y aplicarla en nuestra especialidad, como ya lo hiciéramos con la fisiología y la bioquímica, cuando Saling habló del equilibrio ácido-base en el diagnóstico y tratamiento del sufrimiento fetal utilizando el microanálisis sanguíneo durante el trabajo de parto.

También el conocimiento y difusión de la influencia de las hormonas en la reproducción humana nos unió íntimamente a la Endocrinología, permitiéndonos inicialmente el diagnóstico rápido y sencillo del embarazo y posteriormente para la valoración del bienestar fetal y la función placentaria.

En la actualidad también nos encontramos íntimamente ligados a la Genética, que nos permite diagnósticos precoces con el uso de la amniocentesis y la biopsia de las vellosidades coriales y que nos permite aclarar la causa de muchos abortos y partos prematuros con pérdida del producto.

Comprender las explicaciones de cada uno de los especialistas en las diferentes ramas de la medicina es sumamente difícil y complejo, porque los conocimientos básicos adquiridos en pregrado, un tanto áridos y olvidados por el tiempo, nos hacen casi imposible comprender temas tan cargados de términos, hipótesis y conceptos, es por ello que he considerado como gineco-obstetra, hacer una revisión y encontrar una explicación tal vez un tanto simplista pero básica, de lo que es de lo que nos permite conocer de la reproducción.

La Inmunología nos permite hacer un enfoque sumamente interesante del proceso reproductivo desde los estadios preconcepcionales hasta el postparto y tal vez como dicen algunos autores, el conocimiento inmunológico profundo del proceso reproductivo, en el cual la gestante acepta normalmente al aloinjerto fetal durante nueve meses, permitirá sacar conclusiones y obtener resultados positivos en el campo de los trasplantes y de la oncología.

En esta oportunidad se tratará sobre las Interacciones de los sistemas Inmunitario y reproductivo en el proceso gestacional.

INTERACCION DE LOS SISTEMAS INMUNOLOGICOS Y REPRODUCTIVOS

Múltiples son las interrogantes que se plantean cuando vemos, el proceso reproductivo desde el punto de vista inmunológico y del embarazo como un trasplante natural.

Proceso inmunológico

1. Elemento con presencia antigénica



2. El organismo reconoce alantígeno
3. Activa los mecanismos inmunológicos defensivos
4. Ataca, rechaza y destruye al huésped extraño.

Los hechos más saltantes y que han sido motivo de estudio son:

1. Reacciones anafilácticas o anafilactoides catameniales que están asociadas a ciertos niveles de hormonas que son propias del organismo y las que normalmente no son antigénicas.
2. Durante la vida sexual activa de la mujer, sus genitales son impregnados frecuentemente por el espermatozoide de su pareja, sin que normalmente presente evidencias de inmunogenicidad.
3. Sin embargo, en animales de experimentación, vacunas de espermatozoide producen infertilidad en las hembras vacunadas.
4. Algunos varones vasectomizados pueden presentar reacciones adversas de autoinmunidad a su propio espermatozoide.
5. Dos elementos completamente extraños: óvulo y espermatozoide se unen constituyendo un elemento nuevo y unitario que es el cigoto.
6. Implantación del cigoto y la placenta en el endometrio como verdaderos injertos, siendo que el primero tiene genes paternos extraños a la gestante.
7. Durante nueve meses de gestación, la madre acepta y alimenta al aloinjerto fetal. Este es un tiempo más que suficiente para que la gestante pueda reconocerlo como tal y rechazado como lo haría con cualquier injerto que se le implantase.

HECHOS OBSERVABLES

1. *Autoanafilaxia hormonal*
2. *Inmunotolerancia femenina al espermatozoide*
3. *Espermiovacunas esterilizantes en animales*
4. *Reacciones espermioautoinmunes en vasectomizados*
5. *Espermatozoide y óvulo, extraños entre sí, se fusionan y se reproducen*
6. *Cigoto y placenta, huéspedes extraños, se injertan en el endometrio*
7. *El denominado injerto placenta-feto, durante 9 meses no es rechazado por la gestante*
8. *Depresión inmunológica de la gestante frente a determinadas infecciones y tumores*
9. *Cambios inmunológicos materno-fetales en el pre-parto*
10. *Transmisión de antígenos y anticuerpos entre el binomio madre-niño*
11. *Modificación de la respuesta inmunológica de la gestante con relación a la no gestante frente a diversa patología especialmente infecciosa y oncológica.*
12. *Aunque discutible, existe la teoría inmunológica del parto como un fenómeno inmunológico de rechazo al aloinjerto fetal.*



En 1954, Sir Peter Medawar, investigador inglés, premio Nobel de Medicina por sus trabajos de tolerancia inmunitaria, propuso cuatro hipótesis para explicar el no rechazo del feto por la madre, las cuales han sido motivo de estudios posteriores.

Primera hipótesis

El conjunto feto-placenta es neutro en el plano inmunológico.
Esto significaría que no muestra antigenicidad de manera manifiesta.

Actualmente se sabe que el feto tiene "marcadores de sí mismo" en sus propias células que son la herencia del padre y de la madre. (fig. 1) y que son muy diferentes de un individuo a otro.

Estos marcadores se denominan habitualmente "marcadores de histocompatibilidad, que prácticamente vienen a ser su tarjeta de presentación o su cédula de identidad personal que lo diferencia del tejido materno.

En el caso de un injerto, al ser estos marcadores extraños al receptor, son el blanco de las células matadoras y de los anticuerpos de la receptora, es decir, son el motivo del rechazo.

Los cultivos de células fetales han mostrado que a partir de las diez y media semanas de gestación, ya se puede encontrar IgM fetal, la cual es detectable en suero a partir de las 20 semanas en que alcanza valores séricos de 8 mgr% para llegar a 13 mgr% hacia las 30 semanas, valores que se mantienen inmodificables hasta el parto, salvo la existencia de infecciones fetales en que aumenta, lo cual ha sido comprobado en sangre del cordón umbilical al momento del nacimiento.

La IgG se la encuentra en suero fetal desde las 12 semanas y sus valores máximos comparables con los valores séricos maternos, los alcanza después de las 36 semanas, coincidentemente con la maduración pulmonar.

Además, estudios de los últimos años han demostrado la antigenicidad del tejido embrionario observándose que desde el primer trimestre, el feto es capaz de ejercer respuestas inmunológicas frente a antígenos. El aloinjerto fetal tiene antígenos de origen paterno tales como la variedad de grupos sanguíneos (ABO), factor Rh, antígenos de histocompatibilidad (HLA) y otros originarios de órganos.

Por lo tanto, el feto y la placenta tienen presencia inmunológica y por ende, pueden actuar como antígenos y pueden ser reconocidos por el organismo materno lo cual descarta esta hipótesis como cierta.

Segunda hipótesis.

El útero es un órgano privilegiado, ajeno a reacciones inmunológicas.

Esto significa que el útero no es capaz de rechazar elementos extraños existentes en su cavidad.

En el cuerpo humano existen lugares inmunológicamente privilegiados como por ejemplo, la cámara ocular y la meninge que envuelve el cerebro y la médula espinal, los cuales soportan injertos sin rechazarlos y que han permitido grandes progresos en cirugía.

En estos tejidos hay una característica común que el útero no la tiene y es la ausencia de vías linfáticas de drenaje, lo cual podría explicar en alguna forma la falta de respuesta inmunológica.

Los testículos también están en este grupo mientras conserven su integridad, pero la lesión orgánica puede crear autoinmune rechazo al esperma.

En un primer momento se creyó que los genitales femeninos eran inmunológicamente pasivos por el hecho de no mostrar sensibilidad y rechazo al esperma eyaculado repetidamente durante la vida sexual y se pensó que con el, feto tendría igual comportamiento.



Por acción hormonal, antes de la implantación del óvulo fecundado, se forma en el útero una zona denominada caduca o decidua, en la que posteriormente se desarrollará la placenta y se pensó que ella actuaría como una barrera inmunológica de defensa. Sin embargo hay algunas consideraciones que tener en cuenta al respecto:

a. En animales de experimentación, la inyección local de hormonas y aceites minerales ha producido una diferenciación tisular en el útero, similar a la decidua. En estas condiciones, la implantación de un tejido, es rechazado con ligero retardo, pero al final es rechazado en poco tiempo por el útero.

b. De otra parte, ¿cómo se explica que los embarazos abdominales extrauterinos puedan evolucionar llegando algunos hasta las 40 semanas de gestación, salvo roturas de los órganos de implante y hemorragias que obligan a interrumpir el embarazo?. Pero salvo estos casos, la placenta insertada en trompas, ovarios, intestino y epiplon, permiten proseguir el embarazo sin que exista decidua de por medio.

c. En el caso de los aloinjertos, su sobrevivencia parece depender en gran parte, del "bloqueo" o "acrecentamiento" de los anticuerpos, lo cual sería aplicable al aloinjerto del embarazo como lo llamó Kaliss al feto.

Uno de los mecanismos más importantes para explicar esto, es el de inhibición eferente en la que del anticuerpo aumentado, recubre los antígenos del injerto de manera que los hace inaccesibles a los linfocitos sensibilizados o a los anticuerpos citotóxicos maternos. En este aspecto parece que la porción Fc de los anticuerpos fijadores de complemento IgG es removida, convirtiéndolos, de anticuerpos citotóxicos en anticuerpos acrecentantes.

La reducción de antigenicidad del trofoblasto parece que se debe a la sialomucina o sustancia seromucoide, la cual haría una cobertura electronegativa.

d. Si fuera el útero un órgano privilegiado, no habría problemas para que se produzca el embarazo entre diferentes especies y hasta podría esperarse por ejemplo que una coneja a la se le implantara un óvulo, fecundado de ratona, mantuviera el embarazo hasta el final sin rechazarlo, lo cual no ocurre normalmente.

Todas estas pruebas inhabilitan la hipótesis como válida.

Tercera hipótesis

La placenta actúa como una "barrera neutra" que evita el contacto entre la gestante y el feto.

En el humano hay ausencia de antígenos de histocompatibilidad mayores en la parte interna de la placenta, pero los antígenos de histocompatibilidad menores o ruidos de fondo como se les llama, aunque inducen un rechazo más lento que los precedentes, están en las partes externas de la placenta durante todo el embarazo.

También están presentes los antígenos ligados al sexo (XY), característico de los tejidos masculinos y susceptibles de producir rechazo (fig. 2).

Cuarta hipótesis

La gestante está inmunológicamente deprimida.

Inicialmente se observó que algunas hormonas y proteínas que están presentes en altas concentraciones en el embarazo, reducen algunas reacciones inmunitarias; entre estos elementos, puede considerarse a la progesterona, la hormona corionica gonadotráfica (que es una hormona placentaria), la SPI o glicoproteína asociada al embarazo, la alfa feto proteína, etc.

En realidad, estas hormonas y proteínas no tienen una actividad inmunitaria antifetal, sino que se ha visto in vitro una reacción casi generalizada e inespecífica.

Durante el embarazo y básicamente debido al aumento de los corticoides, hay una leve disminución de la inmunidad, en especial, de algunas células matadoras, las "Natural Killers" o NKs y de ciertos glóbulos de la serie blanca.



Lo cierto es que la gestante, inmunológicamente "no se vuelve tolerante", porque cualquier tejido fetal que se injerte, tarde o temprano lo rechaza.

Sin embargo, se ha notado mayor tiempo de sobrevivencia de injertos de piel del cónyuge, realizados en gestantes múltiparas, pero no se ha determinado el motivo.

Lo que sí se ha notado en las gestantes, es una mayor susceptibilidad a contraer la poliomielitis, la gripe, la neumonía y algunos cánceres, pero no al extremo de que en caso de epidemias todas las gestantes van a enfermar o morir y que todas estén propensas a adquirir el SI DA o como dice un autor, a "morir como moscas".

Hay una cuestión planteada y es la siguiente: ¿Cómo es posible la existencia de antígenos de histocompatibilidad en la placenta y sin embargo no hay rechazo al feto por parte de la gestante?. En Oxford (Gran Bretaña), G.M. Stirrat y col., demostraron la existencia de antígenos mayores en la parte más externa de la placenta, es decir, la que invade los tejidos maternos. (fig. 1)

Otro hecho a considerar es que casi un 15% de mujeres producen anticuerpos contra los antígenos mayores del feto desde el primer mes del embarazo y la proporción de estos anticuerpos aumentan con cada nuevo embarazo.

En conclusión, la gestante durante el embarazo produce elementos de rechazo contra el feto y sin embargo, este rechazo no se produce y hasta resulta paradójico el hecho de que la gestante deba reconocer los antígenos paternos para beneficio del feto, lo cual en parte se ha podido ver experimentalmente, ya que las hembras desensibilizan a los antígenos paternos, al embarazarse, tienen placentas pequeñas, con escaso desarrollo, esto hace pensar que el reconocimiento inmunológico materno es beneficioso para el desarrollo "normal" del embarazo.

Pareciera que hay dos mecanismos que contribuirían a la aceptación del feto por parte de la madre y que se deben posiblemente a la placenta:

1. Los anticuerpos facilitantes;
2. Las células supresoras.

Pero además parece haber otro mecanismo antirrechazo:

3. Los antiidiopáticos.

Estos tienen la finalidad de frenar otras células del sistema inmunitario, pero no son originados específicamente por el feto, sino que pueden ser originados por cualquier antígeno extraño a la madre.

Sin embargo, estos 3 mecanismos no bastan para explicar el antirrechazo, porque al interferirlos sin que acarree problemas al feto, no se produce el rechazo.

En el suero de ratonas y en mujeres gestantes, hay sustancias que bloquean la hipersensibilidad celular; éstas son las encontradas en la membrana basal del trofoblasto, consideradas como anticuerpos maternos "bloqueadores" que evitan la reacción materna contra antígenos del trofoblasto y hoy se sabe que en la placenta hay factores Fc.

Una fracción de Ig producida por el hígado, actúa como un factor serobloqueador. En pacientes abortadoras habituales se demostró que este factor es una inmunoglobulina con una dependencia específica de HI-A-D, (un antígeno de histocompatibilidad), lo cual parecería explicar que la aceptación del aloinjerto es cumplida por mecanismos mediados por anticuerpos.

Esta Ig es capaz de bloquear la estimulación de los linfocitos de la sangre periférica y disminuir la hipersensibilidad retardada a antígenos comunes, prolongar la vida de un aloinjerto cutáneo, ser un regulador natural de las células T, enmascarar antígenos trofoblásticos o disminuir su antigenicidad frente a la madre. Según Falk y col. que fueron quienes lo identificaron, parece ser un anticuerpo trofoblástico y ha sido considerado como una fracción de la IgG.



Otro hecho importante es la presencia de un bloqueador que también parece tener relación con los antígenos de histocompatibilidad (HLA) y que participaría en este proceso. Hay situaciones que hacen pensar que el contacto materno frecuente con espermatozoides actuaría como una vacuna desensibilizante contra los antígenos HLA paternos, creando desde antes de la concepción una tolerancia materna favorable para el embarazo.

Así por ejemplo se ha visto que la preeclampsia es menos frecuente en multiparas que son las que más vida sexual han tenido, pero no ocurre así en multiparas cuyo embarazo no es de la misma pareja, las que estarían en la misma condición de las primigestas cuya vida sexual tiene reciente data. Esto también ha sido motivo para considerar que la preeclampsia tiene un fondo inmunológico.

Trabajos más recientes han demostrado en gestantes, la presencia de complejos antígeno anticuerpo, los cuales aumentan con la edad gestacional hasta el último mes del embarazo y desde allí, los valores vuelven a recuperar basales de la no gestante. Esto estaría apoyando la teoría inmunológica del parto. El anticuerpo específico parece ser la IgG3 y en los casos de abortadoras habituales, habría disminución de estas globulinas.

Todo esto es probatorio de que la gestante no es inmunogenicamente deprimida, sino que hay una adecuación de su sistema inmunitario para la aceptación del aloinjerto fetal.

Fig. 3. Posibles mecanismos de defensa fetal contra el rechazo materno

Producidos los antígenos fetales que van a discurrir a través de la placenta hacia la madre, al parecer la placenta ejerce una serie de funciones o mecanismos de protección para evitar el rechazo fetal:

1. Activa unos anticuerpos facilitantes que actuarían ocultando los antígenos fetales que han llegado a la superficie placentaria para que la madre ignore la presencia del feto.
2. Al no conseguir el ocultamiento total de la presencia del feto, las células supresoras actuarían atenuando las respuestas inmunitarias maternas
3. Algunas hormonas, especialmente la progesterona, se contrarían en la placenta y actuarían localmente deprimiendo la reacción inmunitaria
4. La placenta segregaría bloqueadores para impedir que se produzca la diferenciación de los precursores que originaron las células matadoras (CTL) que, actúan como células citotóxicas fetales.
5. Los anticuerpos facilitantes que ocultan los antígenos fetales verían ampliado su efecto por la presencia de algunos factores placentarios que actuarían sobre cierto tipo de células B.
6. La placenta originaría la concentración en sus lechos, de células normales matadoras (NK), las cuales atacarían y destruirían los linfocitos antifetales de la madre.
7. También concentraría gran cantidad de células granulosas pequeñas que liberan, un factor capaz de inhibir la reproducción y el funcionamiento normal de células matadoras tipo CTL y LAC.
8. Por su parte, las mismas células también tienen por si mismas, la capacidad de resistir el ataque de las células matadoras.
9. También tienen la propiedad de producir sustancias neutralizantes capaces de transformar un anticuerpo dirigido contra ella en un anticuerpo inactivo o bloqueado.
10. Por último, en la sangre del cordón hay células supresoras y anticuerpos antiidiopáticos, que pueden neutralizar a las células maternas.

Defensa del aloinjerto fetal

A pesar de todo lo expuesto parece ser que la principal línea de defensa es la placenta; por lo menos tiene 7 mecanismos que van a describir muy brevemente:



1. Podría existir una depresión inmunitaria muy localizada a una serie de sustancias que se concentran en la placenta y entre las cuales, la progesterona sería la más importante.

2. Factores placentarios que bloquean la diferenciación de los precursores de las células matadoras maternas (CTLs). Estos factores al parecer. Compiten con la interleukina 2, que es la "estimulante" de las células matadoras.

Parece que la placenta provoca ella misma una desviación hacia la reacción de "facilitación", pero el útero por intermedio de la decidua, también parece participar en la aceptación fetal.

3. Las células matadoras tipo natural Killers (NKs) que in vitro matan a los linfocitos B. Estas células matadora tipo NK, aparecen 4 días después de la implantación del óvulo fecundado. Parece que in vivo constituyen una "barrera destructora" alrededor de la implantación del joven embrión. Por lo tanto, servirían de protección y no como agresoras.

4. Pequeñas células granulosas, cuyo número y actividad inmunosupresoras es máxima en la segunda parte de la gestación. En la primera parte de la gestación se ha observado con relación a estas células lo siguiente:

- su primer pico en el momento de reexpresión de los antígenos mayores en la placenta externa, lo cual ocurre en el momento de la implantación del huevo a los 7.5 a 8,5 días de la gestación.

- el segundo pico aparece entre los 9.5 y 10.5 días.

Estas células liberan un factor que inhibe a las células matadora del tipo CTLs y LAKs. Este factor actúa en competencia con la interleukina 2 que es activadora

5. Productos capaces de inhibir la actividad de destrucción de las células matadoras de tipo CTLs, I_AIKCs.

6. Capacidad intrínseca de las células placentarias de resistir a la destrucción por las células matadoras.

La placenta puede producir sustancias que pueden transformar localmente cualquier anticuerpo dirigido contra ella en un anticuerpo llamado "bloqueante" porque es incapaz de actuar.

6. La ausencia de antígenos mayores en el interior placentario, lo que hace que no haya "objetivo" posible para las células matadoras, es decir, se constituye en una zona inmunitariamente neutra.

7. Más allá de estos mecanismos defensivos está la sangre fetal del cordón, donde están las células supresoras que bloquean o neutralizan la respuesta antidiotípica originada por el pasaje a través de la placenta, de algunos anticuerpos antioflidiotípicos pertenecientes al repertorio antipaterno de la madre.

DEFENSA DEL ALOINJERTO A NIVEL PLACENTARIO

1. Acción hormonal especialmente de la progesterona

2. Factores bloqueadores placentarios que compiten con la interleukina 2

3. Células matadoras NK que protegen al embrión recién implantado

4. Células granulosas inhibitorias de las CTLs y LAKs

5. Productos inhibitorios de las células CTLs y LAKs

6. Resistencia intrínseca de las células placentarias ante la agresión de las células matadoras

7. Ausencia de objetivo (HLA) en el interior placentario



Síntesis de las posibles respuestas a las cuestiones de adaptación fetomaterna

Aún no es bien conocido por qué el feto que tiene antígenos paternos extraños a la madre y por lo cual viene a ser un injerto alógrafa, es permitido en el ámbito materno durante nueve meses.

En los últimos 30 años se han sugerido varios mecanismos para explicar esta tolerancia materna al injerto, los cuales se resumen a continuación y que no han sido plenamente aclarados.

1. Inmadurez antigénica de las células embrionarias.
2. El útero es un sitio inmunológicamente privilegiado.
3. El trofoblasto es un tejido inmunológicamente privilegiado.
4. Alteraciones de las Inmunoglobulinas maternas.
5. Alteración de la inmunidad mediada por células:
 - cambios en la cifra total de linfocitos T y B;
 - cambios en la actividad funcional de las células T y B.
6. Mayor producción de hormonas placentarias.
7. Existencia de hormonas placentarias.
8. Presencia de proteínas relacionadas con el embarazo.
9. Incremento inmunitario a través de anticuerpos bloqueadores.

Estos, entre otros factores van a ser analizados con más detenimiento en el siguiente capítulo en qué se va a hacer un análisis secuencial de los hechos producidos en el embarazo.

REGULACION INMUNOLOGICA DE LA GESTANTE

Producido el coito y la eyaculación de los espermatozoides, que son extraños al organismo materno, éstos se unen al óvulo y se fusionan produciéndose la fecundación. Después de producida la fecundación, las Trompas de Falopio empiezan a nutrir y transportar el cigote hasta la cavidad uterina. Luego de la maduración al estado de blastocito, el embrión se implanta por sí mismo en el endometrio.

La otra capa de células del blastocito implantado, el sincitiotrofoblasto, el cual consta de una masa sin células "limitantes" diferenciales, ahora empiezan a unirse con las células embrionarias derivadas del interior de la masa celular dando un nivel de la más compleja unidad feto-placentaria.

Estos eventos son un proceso altamente evolutivo de sucesos por el cual los problemas de rechazo al trasplante han sido largamente involucrados.

Por tal razón se tratarán independientemente las etapas del proceso reproductivo.

FENÓMENO: FECUNDACIÓN

Producido el coito y la eyaculación del líquido seminal más los espermatozoides alogénos en el hospedaje materno inmunocompetente, ocurre lo siguiente:

1. los elementos alogénos no son reconocidos como extraños;



2. tampoco son rechazados del claustro materno.

Hipótesis explicativas del fenómeno.

a. Presencia de factores inmunosupresivos en el semen.

El plasma seminal humano tiene un componente de alto peso molecular con potente efecto supresivo sobre la actividad celular mitógena, antigénica y alogénica de los linfocitos humanos.

Esto ha sido estudiado in vitro experimentalmente con diversas técnicas. Al respecto se tratará con más detalle al hablar de infertilidad.

b. Otras sustancias seminales que interfieren con la acción microbicida de anticuerpos, complejos y granulocitos.

FENOMENO: IMPLANTACION Y PLACENTACION

La implantación del óvulo fertilizado y la invasión trofoblástica a tejido uterino, originan en éste una reacción inflamatoria que da como resultado un tejido gestacional altamente especializado llamado decidua.

Teorías y hechos comprobados

a. La decidua posee actividad endocrina. De esto se tratará con más detenimiento al hablar de las hormonas de la reproducción.

b. Puede actuar como barrera selectiva para:

- prevenir la producción de antígenos fetales o trofoblásticos que alcancen los vasos aferentes vecinos.
- prevenir accesos de linfocitos maternos sensibilizados.

c. Puede desarrollar factores inmunosupresores.

d. La inducción experimental de la reacción decidual, permite en el útero grávido aumentar la sobrevivencia del injerto alógrafa de piel colocada en animales de experimentación en cuyo útero se produjo previamente una reacción decidual.

e. Puede producirse reacciones deciduales en sitios extra-uterinos y esto permite el desarrollo placentario y el mantenimiento e integridad fetal.

FENOMENO: EMBARAZO

a. Durante el embarazo hay ensanchamiento de los nódulos linfáticos que drenan el útero, posiblemente ello ocurra como respuesta a concentraciones relativamente altas de:

- Antígenos extraños al feto;
- Proteínas producidas en el embarazo y
- Hormonas esteroideas producidas por la unidad feto-placentaria.

b. Las incompatibilidades materno-fetales pueden estimular inmunorrespuestas en las gestantes, de lo cual resulta:

- Producción de anticuerpos anti-Rh en las mujeres Rh(-).



- Formación de anticuerpos antihistocompatibilidad.

Estas respuestas humorales parecen estar aumentadas con la paridad y además, estos anticuerpos maternos reaccionan de manera específica con los antígenos leucocitarios paternos y fetales, lo cual permite que el suero de la gestante se a usado como fuente de anticuerpos HLA.

Los anticuerpos de leucocitos aglutinados tienen las siguientes propiedades:

- * son tóxicos a los linfocitos;
- * reaccionan con antígenos contenidos en el citoplasma del sinciotrofoblasto;
- * tienen amplio rango de actividad in vitro;
- * son capaces de inhibir la reacción mixta linfocítica.
- * son capaces de inhibir la producción de MIF y
- * pueden interferir con la muerte de células trofoblásticas por los linfocitos maternos.

La carencia de correlación entre la formación de anticuerpos antiHLA por parte de la madre y la incidencia de desórdenes congénitos, son motivo de estudio.

Tómese en cuenta las siguientes observaciones.

Observaciones

Con relación a lo anterior, se han hecho las siguientes observaciones:

- a. Usando los MIF se demostró que la gestante desarrolló inmunidad celular contra los antígenos placentarios en el cuarto mes del embarazo. Esta inmunidad puede ser mantenida por varios meses,
- b. Esto hace posible que se pueda medir la respuesta a los antígenos específicos del trofoblasto y que no están presentes en los linfocitos de la sangre del cordón umbilical.
- c. Los linfocitos humanos maternos pueden in vitro matar a las "Target Cefis" fetoplacentarias.
- d. Otro indicador in vitro de la inmunidad celular existente, es la reacción de mezcla linfocítica.
- e. De otra parte, la actividad linfocítica materna durante el embarazo, está funcionalmente intacta.

FENOMENO: LA PLACENTA

Los mecanismos inmunológicos placentarios, también constituyen un fenómeno que es digno de analizar.

a. La estructura placentaria está constituida por una serie de elementos funcionalmente activos que son:

1. Diversos tipos de células:

- Células pertenecientes a la serie trofoblástica;
- Células pertenecientes a la serie linfocítica y
- Células pertenecientes a la serie eritroide.



2. Dos tipos básicos de tejidos derivados de dos diferentes genotipos paternos;

- Derivados de genotipos paternos o sea del padre y
- Derivados de genotipos maternos o sea de la madre.

3. Proteínas y hormonas esteroideas producidas por la placenta y que regulan las actividades fisiológicas del embarazo.

b. Múltiples funciones, ya que la placenta actúa al mismo tiempo haciendo las veces del riñón, pulmón e intestino fetal, pues a través de ella el feto se alimenta, se oxigena y elimina los residuos o catabolitos que son producto de su metabolismo,

c. En mamíferos especialmente parece ser que el rol inmunológico que juega la placenta, es de trascendental importancia para el mantenimiento del embarazo.

Interrogantes que se plantean

Con relación al rol inmunológico de la placenta hay varias interrogantes por contestar: Considerese las siguientes.

1. Si los antígenos del trasplante pueden ser demostrados en las membranas trofoblásticas que actúan como interfase en oposición directa a la circulación materna básicamente en aquellas placentas monocoriales.
2. Si los antígenos del trasplante son o no expresados sobre el trofoblasto.
3. Posiblemente los antígenos placentarios pueden ser enmascarados por histocompatibilidad o por anticuerpos específicos trofoblásticos fibrinoides, fibrinomucoideos o complejos inmunes.
4. Ha sido difícil y controversial demostrar antígenos HLA sobre las células trofoblásticas humanas.
5. Se supone que los tejidos trofoblásticos sirven como la primera línea de defensa contra la aloinmunidad materno-fetal.

FENOMENO: EL FETO

El feto en sí, también constituye de por sí un fenómeno inmunológico.

1. El feto posee antígenos de transplatación originados por el padre y que resultan ajenos a la madre.
2. Dentro del ámbito materno, actúa como un alógrafo fetal.
3. Sin embargo, se implanta y crece en el útero materno.
4. Produce estimulación de fenómenos de activación maternos frente a los antígenos originados del padre.

Interrogantes

Si esto es así, entonces qué es lo que ocurre?:

1. ¿Se produce evasión de la inmunodestrucción?
2. ¿Se producen mecanismos de inhibición inmunitaria materna?
3. ¿Existe depresión de los mecanismos de inmunoadaptación y de inmunorrespuesta materno-fetal.



Hipótesis y teorías

Existen innumerables teorías al respecto, algunas de las cuales ya han sido comentadas con anterioridad.

1. El feto es envuelto por una barrera física que sería el trofoblasto, la cual previene el pasaje de las células linfocíticas maternas.

2. Existiría carencia de un complemento total paterno de inmunogenicidad, lo cual originaría:

- Histocompatibilidad de antígenos sobre los lechos de las células trofoblásticas.
- Las células trofoblásticas no son capaces de originar mecanismos inmunoefectores por parte de la madre.

3. Habría actividad supresora de diversos elementos, como son:

- las células linfoides fetales;
- las células placentarias y
- las hormonas de la reproducción.

Otras hipótesis como las planteadas por Medawar en 1954 ya han sido descartadas y se trató de ellas en un inicio.

COMENTARIOS

Como ha podido verse, el maravilloso proceso de la reproducción, convoca a diversos elementos orgánicos de diferente índole y origen: celulares, humorales, hormonales, enzimáticos, etc., y origina una concadenación de hechos que podrán ser mejor comprendidos con el desarrollo de la segunda parte del tema.

En sí, el organismo está formado por millones de moléculas, pero sólo las de gran tamaño van a provocar una respuesta inmunológica. Estas moléculas son las que se reconocen como "antígenos" y el Sistema Inmunitario del organismo es capaz de "aprender" a reconocer específicamente cualquier estructura molecular que mida entre 5 y 34 arristrong, lo que significa "reconocer" a millones de antígenos y por ende, formará millones de "anticuerpos" diferentes, cada uno de los cuales tiene "capacidad para reconocer" un número muy limitado de antígenos.

No sólo ello resulta interesante, sino que individuos idénticos genéticamente, pueden producir anticuerpos diferentes contra un mismo antígeno y es más, en 1963, J. Oudin descubrió que los anticuerpos de un animal podían ser reconocidos como antígenos por otro animal de la misma especie y es lo que se denominó con el término de "Idiotipia".

Además, como un anticuerpo es una proteína, a cada anticuerpo corresponde necesariamente un gen en un cromosoma.

Ahora bien, las inmunoglobulinas de la sangre como se verá posteriormente, son producidas por las células denominadas "linfocitos y" cada uno de estos elementos produce como máximo 10.000 proteínas distintas y si el organismo es capaz de producir cien millones de moléculas proteicas o sea, de anticuerpos diferentes, quiere decir que no todos estos son producidos simultáneamente por los mismos linfocitos.

F. Mac Farlane, Burnet N. Jerne y J. Lederberg en la década del cincuenta, propusieron la teoría de la "selección clonal" según la cual, cada linfocito B expresaría un sólo tipo de anticuerpo. Esta teoría ha sido actualmente comprobada y muy utilizada por los inmunólogos. (fig. 5).

Según esta teoría, la población de los linfocitos B puede considerarse como una enorme colección de clones distintos porque en sí, un clon es una población de células idénticas" y los clones están renovándose continuamente.



En la superficie de cada linfocito existen moléculas de inmunoglobinas idénticas y por millares y ésta son los "receptores" que "reconocerá" un determinado antígeno.

Estos "receptores" van a constituirse en el "complementa" de los "determinantes" del antígeno.

Unicamente los linfocitos que tienen "receptores buenos" se van a diferenciar en "plasmocitos", que son los que van a segregar los "anticuerpos circulante" que son casi idénticos al receptor de la célula linfocítica que ha sido estimulada.

Por lo tanto, la heterogenicidad de los anticuerpos se debe a la "función de reconocimiento" de los antígenos, pero además los anticuerpos tienen otras y muy variadas "funciones efectoras", desde la simple neutralización del antígeno, hasta las reacciones alérgicas.

Diferentes inmunoglobulinas pueden reconocer a un mismo antígeno y sin embargo tener funciones efectoras diferentes originadas por el mismo antígeno.

Esto significa que los anticuerpos Ig, deberían tener una parte "variable" que depende del antígeno y una parte "constante" característica de la clase de la Ig.

De todo esto se tratará con mayor detalle posteriormente así como del origen y función de cada uno de los elementos celulares del sistema inmunitario.

También habrá una parte dedicada a las hormonas de la reproducción donde se analizará su efecto antigénico en algunas y en otras, su función moduladora o favorecedora de ciertos comportamientos inmunológicos de la gestante, que permita entender más en profundidad los fenómenos producidos por el proceso gestacional.

DEFINICION DE TERMINOS INMUNOLOGICOS

Antígenos. Moléculas que reaccionan con los componentes preformados del sistema inmunitario, es decir, con los linfocitos, fagocitos y otras células especializadas, así como los factores humorales.

Inmunógenos. Antígenos que inducen la formación de componentes humorales o celulares del sistema inmunitario. Haptenos. Moléculas antigénicas pero no inmunógenas.

Epitopos. Son determinantes antigénicos. Son la forma más simple de un antígeno.

Anticuerpos. Son inmunoglobulinas. Son glucoproteínas séricas sintetizadas y secretadas por las células plasmáticas en respuesta a la estimulación antigénica de los linfocitos B. Tienen capacidad de combinarse de manera específica con el antígeno que provocó su formación y liberación. Representan el 20% de las proteínas plasmáticas totales.

Idiótopos. Son los determinantes antigénicos localizados en el sitio de unión de los antígenos. Cada sitio tiene muchos idiotopos.

Idiotipo. Está constituido por el conjunto de idiotopos de una unión a antígenos y están en relación con los receptores de los linfocitos T.

Transitosis. Es el transporte activo y selectivo de la IgG a través de la placenta hacia la circulación fetal para dar inmunidad al feto. Unidad básica o monómero Comprende 4 cadenas polipeptídicas. Cada Ig. contiene una unidad básica .

Cadenas HyL. Las primeras son denominadas H (Heavy-pesadas) y las segundas L (Ligth-ligera).

Regiones V y C. Cada cadena Polipeptídica condene: una porción amino-terminal o región variable del y una porción carboxilo-terminal o región constante (C).

Dominios. Las cadenas polipeptídicas están plegadas por enlaces disulfuros en regiones globulares llamadas dominios. Los de las cadenas pesadas H se designan como VH, CH1, CH2, CH3 y CH4.



Los de las cadenas livianas L se designan como VL y CL.

Sitio de fijación del Antígeno. La parte de molécula del anticuerpo que se combina con el antígeno está formada por un pequeño número de aminoácidos en las regiones y de las cadenas HL. Marcadores de Superficie Proteínas unidas a los linfocitos T y que permiten: adhesión intercelular, transmisión al receptor celular y actúan como marcadores de identificación. CD3 y CD8 se encuentran en los linfocitos T citotóxicos auxiliares y supresores.

LAKs. Linfocitos auxiliares matadores.

LTKs. Linfocitos tóxicos matadores.

Helper Cells Linfocitos T reguladores de otros linfocitos T y B. Son células de ayuda con fenotipos Lyt-1 +. Supresor oelís o Células supresoras. Son linfocitos T reguladores que generalmente tienen fenotipo Lyt-2,3+. Actúan sobre la respuesta de otros linfocitos T y B.

Linfocitos T Efectores. Actúan sobre las células mediadoras.

Células mediadoras o Cells Mediat ed. Por estímulo de los linfocitos afectores, retardan la respuesta de hipersensibilidad cutánea, rechazando injertos y tumores y eliminando cel. infectadas por virus,

Target cells o células "blanco". Células blanco o células contra las que dirigen su acción los anticuerpos.

GIR o genes de Inmuno respuesta. Determinan la posibilidad del individuo para responder a un antígeno.

GIS o genes Inmuno supresores. Controlan la estimulación específica de los linfocitos T supresores.

Fagocitos. Células devoradoras que pueden ser de 2 tipos: primero son Monocitos intravasculares durante 6 a 8 horas y después pasan a los tejidos y se denominan Macrófagos y así viven meses o años.

Macráfagos (función). Monocitos que activan mecanismos inmunitarios. Tienen acción fagocítica y citotóxica, pero no reconocen al antígeno por carecer de "Receptores antigénicos". Se dirigen al foco de ataque por efecto de las "Linfocinas" llamadas citotoxinas o linfotoxinas.

Linfocinas. Sustancias activadoras liberadas por las células Td. Actúan sobre los linfocitos T y B estimulando o suprimiendo su división o diferenciación celular, su quimiotaxia y estimulan la maduración de los linfocitos B para hacerlos secretores de anticuerpos.

Células Td. Son células de hipersensibilidad tardía b liberadoras de linfocinas.

Mastocitos o células Cebadas. Son linfocitos rellenos de gránulos que contienen "Mediadores" con son la histamina y la serotonina entre otros más y los cuales liberan al ser activadas las células.

Plasmocitos. Plasma cells o Células plasmáticas. Son derivadas de cierto tipo de linfocitos que sufren "Diferenciación" en ese sentido al ser "Informados" de la presencia de antígenos. Son células que están en la submucosa, que tienen receptores antigénicos y que producen anticuerpos como la IgAS. (IgA secretora)

Sistema. Complemento integrado por 20 o más proteínas séricas acrecientan algunas reacciones desencadenadas por anticuerpos. Sus funciones son: Reconocimiento del antígeno, Activación y Ataque.

Clon. Población de linfocitos B idénticos.

Selección. Significa que cada clonal linfocito B expresaría un solo tipo de anticuerpo.

Región Variable. Parte de la Ig que depende del antígeno que la estimula.

Región Constante. Parte de la Ig. que la caracteriza, ya que determina la función biológica de la molécula independientemente del antígeno.



Fragmentos Fab y Fc. La digestión de una molécula de IgG por la enzima Papaína, produce dos fragmentos Fab (Antigen-binding) y un fragmento Fc. (Fragmento cristalizante).

Región de la bisagra. La zona de las cadenas pesadas (H) en la región constante (C) entre el primero y segundo dominio de la región C (CH1 y CH2) constituye la región de la bisagra. Es más flexible y está más expuesta a las enzimas y sustancias químicas, por lo tanto, es aquí donde actúa la papaína para producir los fragmentos Fab y Fc.

Fragmento F (ab)₂. La digestión de una molécula de Ig por la pepsina (enzima), produce una molécula de F(ab')₂ y péptidos pequeños.

Clases de Ig. Definición. Las 5 clases de Ig: G, A, M, D y E se definen por las diferencias antigénicas en las regiones constantes (C) de las cadenas pesadas.

Cadenas: Tipos. Hay cadenas pesadas (H - heavy) y las cadenas livianas (L = light). Estas últimas se dividen en dos tipos: kappa (κ) y lambda (λ).

Valor S. Se refiere al coeficiente de sedimentación de una proteína medido por la técnica de Svedberg. Los valores normales fluctúan entre 6S y 16S.

En general, cuanto mayor es el valor de S de una proteína, más alto es su peso molecular.

Polímeros. Las Ig. compuestas por más de una unidad monomérica o unidad básica, son denominadas polímeros. Los principales son los dímeros y trímeros IgA y los pentámeros Igm.

Cadena J. Es una cadena de polipéptidos que normalmente se encuentra en las Ig polímeras.

Componente Secretorio. Las moléculas de las IgA de las secreciones están más comúnmente compuestas de 2 unidades de IgA, una cadena J y un polipéptido adición al que es el componente secretorio.



INMUNOLOGÍA Y REPRODUCCION HUMANA

(IMAGENES)

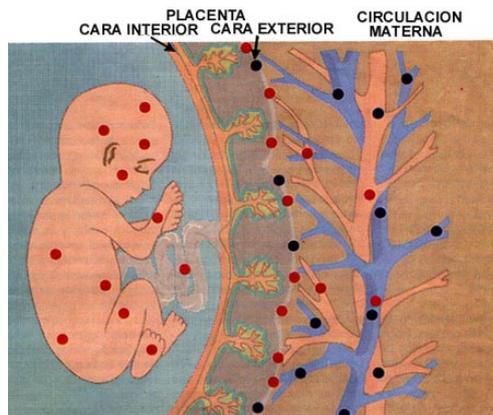


Fig. 1. Distribución de los marcadores de histocompatibilidad (HLA)
 * Antígenos Maternos mayores

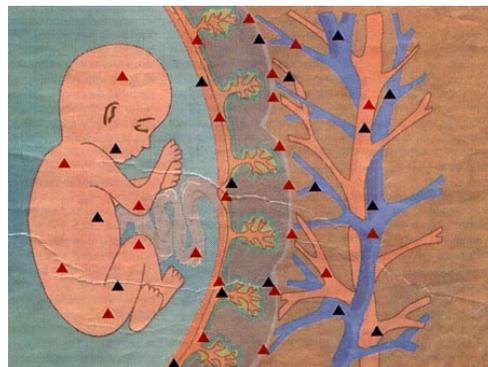
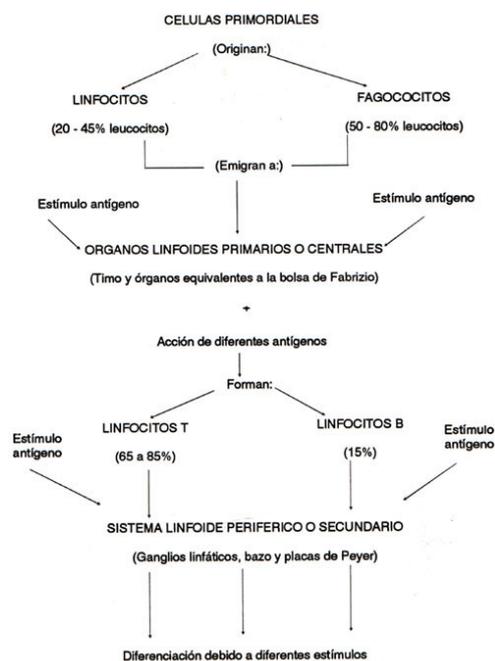


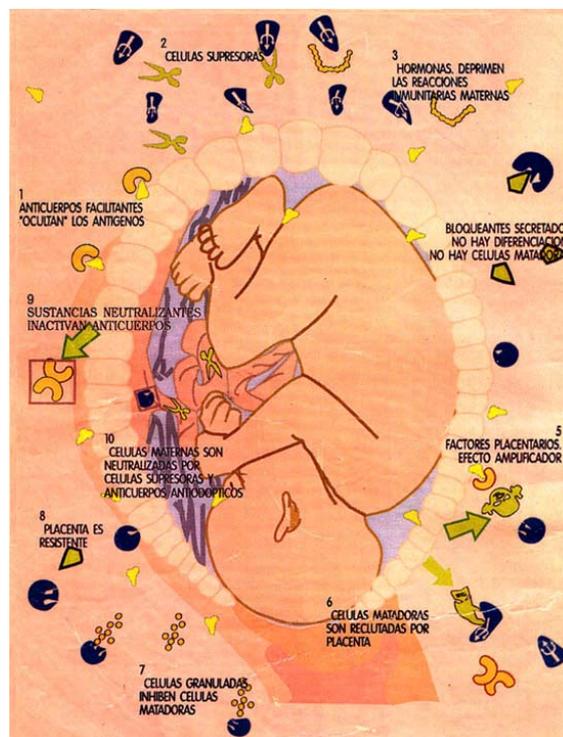
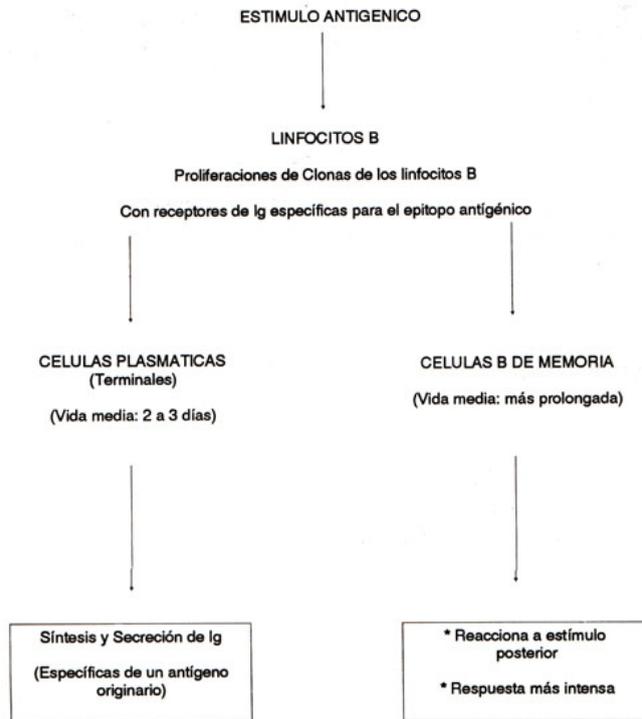
Fig. 2. Distribución de los marcadores de histocompatibilidad (HLA)
 * Antígenos fetales menores
 * Antígenos maternos menores

ORIGEN HEMATOPOYETICO





MECANISMO DE ACCION Y REACCION



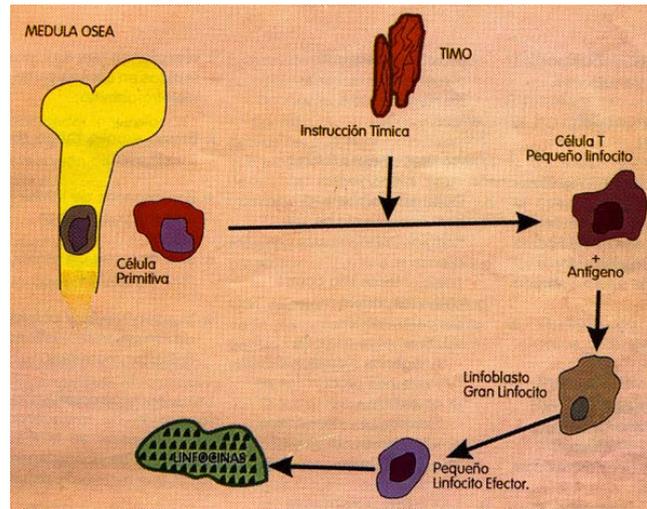


Fig. Probable mecanismo de acción inmunitaria de las Células T.

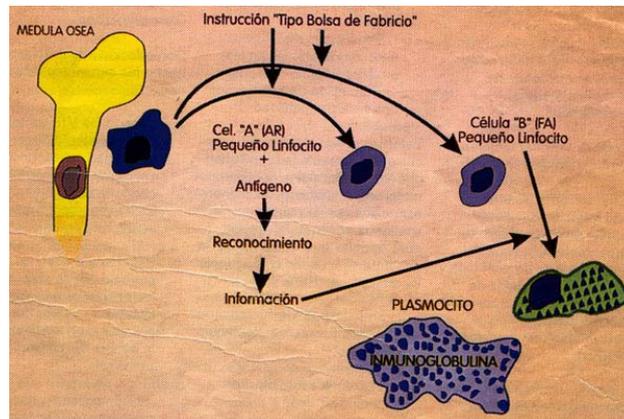
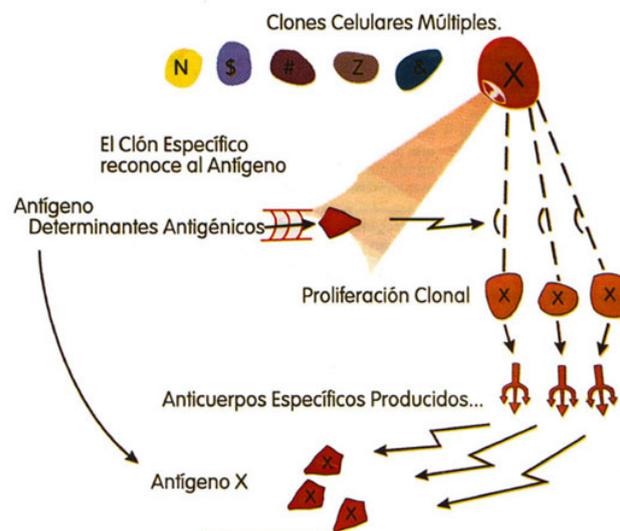


Fig. Probable mecanismo de acción de las células del sistema

TEORIA DE LA SELECCIÓN





Bibliografía

1. ALEXANDER N.J. "Reproductive immunology., relevance to infertility practice." Arch. Inmunol, Ther. Exp. Warsz. 38(1-2):23-30, 1990.
2. ANTONI G. Saco. "Inmunocostrucción: consideración de la zona pelúcida a target antigen." Obstetrics and Gynecology Annuary 1-50. Editor Ralph M Wym. 1981.
3. BAINES M.G. and GENDRON R. L. "Are both endogenous and exogenous factors involved in spontaneous foetal abortion?" Obstet. and Gynec. Sarvey 46:2; 77-1,1991.
4. BARTOSIK Delphine, DAMJANOV I van, VISCARELLO Richard and RILEY Judith. "Immunoproteins in the endometrium: clinical correlates of the presence of complement fractions C3 and C4. Am. J. Obst. & Gynecol. 156; 11-4. 1987.
5. BOWEL P.J., ALLEN D.L. and ENTWISTLE C.C. "Bloodgroup antibody screening test during pregnancy." Obst. and Gynec. Survey. 42:7; 432-2. 1987.
6. BOYD Patricia and KEELING Jean N. "Raised maternal serum alpha feto-protein in the absence of fetal abnormality placental findings. A quantitative morphometric study Obst. and Gynec. Survey 42:7; 470-2.1987.
7. BULMER J.L. and BRIONES A. "Placenta Accreta: an immunohistological study of the throtoblasto populations." Obst. and Gynec. Survey 43:4; 210-4. 1988.
8. BULMER J.N. and JOHNSON P.M. "Immunology of human placental trophoblast membrane antigens." Arch. Inmunol. Ther. Exp. Warsz. 38(1-2): 103-10. 1990,
9. CERIATTI F.S., GODINO S.D., SABINI L/I/, MARTINEZ O.J., ORDOÑEZ M.C. and ZANON S.M.. Aislamiento de chlamydia en pacientes con estudios colposc6picos." Rev. Esp. Microb. Clin. 515; 247-250. 1990.
10. CHAOUAD Gerard. "Le defenza del feto contra su madre" Mundo Científico 60:6; 718-30,1986.
11. CHERNISHOV V.P. and SLUKVIN I. "Muosal Inmunity of the mamary gland and inmunology of mother/newborn interrelation". Arch. Inmunol. ther. Exp. Warsz. 38(1-2: 145-64. 1990.
12. COWCHOCK Susan, SMITH Bruce and GOICIAL Benjamin. "Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions." Obst. and Gynec. Survey 42:7; 462-2. 1987.
13. COYNE B.A. and LANDERS D.V. "The inmunology od HIV disesase and pregnancy and possible Interactions." Obst.-Gynecol. Clin. North. Am. 17-3; 595-11. 1990.
14. CZEKERES-BARTHO Julia; VARGA P. and PACSA A.S. "Immunologic factors contributing to the inición of labor lynfocyte reactivity in term labor and threatened preterm delivery." Am, J. Obst. & Gynecol. 155; 108-4.1986
15. DAS S.D., LAKANI P., KURTZ J.B., HUNTER N., WATSON B.E., CARTWRIGHT K.A.V., CAUL E.O. and ROOME A.P.. "Congenital rubeole after pre viosus matemal inmunity" Obst. and Gynecol. Survey 46/1; 212.1991.
16. DI MARIO, U; DOTTA, F; GARGIULO,P; y col. "Inmunologla in diabetic pregnancy., Activated T cells in diabetic mothers and marked in search". Diabetologia 30; 66-71.1987.
17. DISESA V.J. "Molecular Inmunology of allograf rejection; Insights from MHC mutants and crystal structure." J. Heart Lung Transplant. 101 (Pt.1): 111-6.1991.
18. DOMBROWSKI Mitchell P., BOTTOMS Sidney F., BOIKE Guy M. and WALD John. "Incidence of preeclampsia among asmathic patients lower with theophylline." Am. J. Obst. Gynecol. 155; 265-7. 1986.
19. DUENASJL., PARRILLAA. and NAVARRO J. "Inmunoffistochemical localization of the placental proteins in the normal human placenta." Prog. Obstet.Gynecol. 30/6; 359-4. 1987.



20. FAULK, W. P.; COULAM, C. B.; Mc I NTYRE, J.A. "Reproductive immunology., biomarkers of compromised pregnancies". *Environ-Health Perspective*. 74:119-27, 1987.
21. FISK N.M., BORRELL A., HUBINONT C., TANNIRANDORN Y., NICOLINI U. and RODECK C. H. "Feto-fetal transfucion syndrome: do the neonatal ctitene apply in utero?". *Obst. and Gynecol Survey* 46/4; 217-1. 1991.
22. FOSSUM S., HARBOE M., THORSBY E. and GUNDERSEN D.. "Norwegian nomenclature en inmunology" *Tidsskr Nor-Laegeforen*. 109(7-8): 853-5. 1989.
23. FRIEDMAN Chad I., NEFF John and KIM Moon H.. "Inmunologic parameters in premature follicular depletion: T and B lynfocites, T cell subpopulations, cutaneous reactivity and serum inmunoglobulin concentrations." *Obst. and Gynecol. Survey* 41/1; 46-2. 1986.
24. GARCIA Rodríguez M.C., OMENACA Teres F., FERREYRA Cerdan A., MADERO Jarabo R., ELORZA Fernandez D. y FONTAN Casariego G. "A prospective inmunological study in HIV seropositive mothers an newborns." *An. Esp. Pediat*. 33/5; 419-423. 1990.
25. GLEICHER N. and SIERGEL I. "Inmunology of pregnancy." *Wien Klin Wochenschr* 95/11; 377-5. 1983.
26. GOCIAL Benjamin, CORSON Stephen L. BATZER Frances R., MAISTIN Greg and MARMAR Joel. "Correlations between results of the inmunobead. Testand sperm penetration assay." *Survey of Obst. and Gynec*. 44:2; 1492. 1989.
27. GONZALEZ Fernández A., DIAZ Espada F., KREISLER M. and GAMBON Deza F. "Proliferative responses induced by the activation of protein kinase C during the development of human T fintocites." *Eur. J. Inmunol*. 21/1; 115-121. 1991.
28. GORDON Raphael, GORDON B. Cutler, Jr. LINN Loriaux, MEGGS William J. and KALINER Michel. "Recurrent anphilexis in menstruating women: treatment with luteinizing hormonal-Releasing hormone agonist." *Obst. and Gynec. Survey* 43:4; 240-2. 1988
29. HART William R, and TUBBS Raymond R. "Autoimmune ooforitis., a histopatologic study of involved ovaries with inmunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate." *Obst. and Gynec. Survey*. 43:5; 309-2. 1988.
30. HEAD JR.; BILLINGHAM RE. "Concerning the inmunology of the uterus". *Am J. Reprod. Inmunoll. Microbiol*. 10/3; 76-5. 1986
31. HOFMEYER G. Justus, JOFFE Max 1. BEZWODA Werner R. and VAN IDDEKINGE Basil. "Inmunologic investigation of recurrent pregnancy loss and consequienoes of inmunization with husband's leukocytes." *Obst. and Gynecol. Survey* 43:6; 360-3. 1988.
32. HO PYUN Kwang, OCHS Hans D., DUFFORD Max T. and WEDGOOD Ralph J. "Perinatal infection with human inmunodeficiency vfrus: specific antibody responses by the neonate." *Obsty. and Gynec*. 43:5; 281-1. 1988.
33. JERNE Donald and BOCK Johannes E. "Incidence of Rhesus inmunisation after genetic amniocentesis". *Obst. and Gynec*. 42:33; 165-1. 1987.
34. KOKUBUN Y. "Inmunologyof the infantmaternal interaction. Its past, present and future." *Asian Med. J*. 2319; 641-26. 1980.
35. LEON P., DE ORY F., COMINGO C., LOPEZ J.A. y ECHEVARRIA JM. "Evaluation of a latex agglutination test for screening antibodies to rubeola virus." *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis*. 7/2; 196-4. 1988.
36. LOPEZ Bernal, PHIL D. and MAC KENZIE Ian. "Corticosteroids levels in human fetal blood at midgestation and term." *Am. J. Obst. and Gynec*. 156; 112-3. 1987.
37. LUMPKIN Lee R., HALL John, HOGAN James D., TUCKER Stephen B. and JORDAN Robert E.. " Neonatal lupus erythematosus: A report of three cases associated with ante Ro/SSA antibodies." *Obst. and Gynecol. Survey* 41/11; 40-2. 1986.



38. MACRI James N.. "Critical issues in prenatal maternal serum alfa fetoprotein screening for genetic anomalies." Am. J. Obst. & Gyneool . 155; 240-6. 1986.
39. MARCUS Z.H., HESS E.V. and FRESHEIN J.H.. "in Wro studies in reproductive inmunology., IV, Mechanisms of inmune response control in human male genital tract." Int. J. Fertil. 28/4; 189-9. 1983.
40. MAGNUS Stangenberg, ANDERS Selbin, GORAN Lingman and MAGNUS Westgren. "Rhesus inmunization: new perspectives in matemal-fetal medicine." Obst. and Gynecol. Survey 46/4; 189-7. 1991.
41. MATOSSIAN Rogers A. and DEGIORGI L. "Unresponsiveness to M1sa induced in newborn M1sb mice by maternal preinmunization". Inmunology 72(2): 219-25. 1991.
42. McSHANE Patricia, SCHIFF Isaac and TRENTHAM David E. "Cellular inmunity to sperm in infertile woman". Obst. and Gynecol. Survey 41/1; 53-2. 1986.
43. METTLER L.; PAUL S.; "Inmunological aspects of pathological pregnancy". Gynecol, Obst. invest. 18/6; 281-7. 1984.
44. MILLER Christine L., MILLER Elizabeth and WAIGHT Pauline A.. Rubeola susceptibility and the continuing risk of infection in pregnancy." Obst. and Gynecol. Survey 43/1; 38-4. 1988.
45. MINAMOTO Toshinari, ARAI Katsushiko, HIRAKAWA Shun and NAGAI Yukata. Inmunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and non pregnant states. Am. J. Obst. and Gynec. 156:138-5. 1987
46. MINTZ Gregorio, NIZ Jos6, GUTIERREZ Gaspar, GARCIA ALONSO Angel y KARCHMER Samuel. "Prospective study of pregnancy sistemic lupus efithematosus. Results of a multidisciplinary approach." Obst. and Gynec. Survey. 42:5; 298-2. 1987.
47. MOWBRAY J.F. "Inmunology of early pregnancy." Hum. Reprod. 3/11; 79-3.1988
48. MOULIN A.M. "The inmune sistem: a key concept for the history of inmunology." Pubbl. Stn. Zool. Napoli II. 11(2): 221-36. 1989.
49. NADEL Allan S., GREEN Jennifer K., HOLMES Lewis B., FRIGOLETTO Fredric D. and BENACERRAF Beryl R., "Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha leto protein and normal ultrasonographia examinations." Obst. and Gynec. Su rvey. 46:2; 91-1. 1991.
50. NEAL S. Rote, MAARK Harrison, LAU Jane R. and SCOTT James R. "Thrombocytopenia in pregnancy-induced hypertension: IgG and IgM on maternal and umbilical cord platelets." Obst. and Gynec. Survey. 42:5; 291-2. 1987.
51. NERURKAR Lata S., JENSEN Lars P., Mc CALLUM Paul and SEVER John L. "Frecuency of asintomatic genital herpes in pregnant women al term." Obst. and Gynecol. Survey 43/3; 132-2. 1988.
52. NESS Paul M. and SALOMON Jeanine. "The failrue of post-injection Rh inmune globulin; titers to detect large fetal maternal hemorrhages." Obst. and Gynecol. Survey 42/2; 933-3. 1987.
53. NEWMAN Roger B. and EDDY Gary L.. "Asociation of eclampsia and hidatidiform mole: case report and review of the literature." Obst. and Gynee. Survey, 43:4; 185-5. 1988.
54. NILOFF Jonathan M. y col. "The CA 125 assay as predictor of clinical recurrence in epitelial ovarian cancer." Am. J. Obst. & Gynecol. 155-, 564. 1966.
55. NOLAN K.. "The use of embrio or fetus in transplantation: whaat ther is to lose." Obst. and Gynecol. Survey 46/4; 221-2. 1991.
56. NOWBRAY, J. F. "Inmunology of the early pregnancy". Human Reprod. 3;1:79-82. 1988



57. O'BRIEN Timothy, HARDIN James W, BANNON Gary A, NORRIS James S. and QUIRK Gerald." CA 125 antigen in human amniotic fluid and fetal membranes" Am. J. Obst. & Gynecol. 155;50-5. 1986
58. ORDI J.; BARQUIMERO J.; VILLARDEL M.; JORDANA R.; TOLOSA C.; SELVA A. and GENOVER E.. "Fetal loss treatment in patients with antiphospholipid antibodies" Obst. and Gynec. Survey. 45:5; 304-2. 1990.
59. O'SULLIVAN María de Medina, RAJENDER Reddy K., LENNOX J. Jeffers, FAINE Tamara, ROACH Kathrin C. and STEEL Bernard W. "Failure of centers for disease control criteria to identify Hepatitis B infection in a large Municipal Obstetrical population." Obst. and Gynecol. Survey. 43:6; 340-2. 1988.
60. PAK-CHUNG Ho, John W.M. LAWTON, Ling-Chi WONG, and Ho-Kei MA. " T cell subsets and natural Killer cell activity in patients with gestational trophoblastic neoplasia." Am. J. Obst. Gynecol. 155; 330-4. 1986.
61. PTRIARCO Michel and CZE-YA Yeh. " Immunological thrombocytopenia in pregnancy." Obst. and Gynecol. Survey 41/11; 661-4. 1986.
62. PATTILLO Roland A. "Inmunología de la gestación." Obstetricia y Perinatología. Editorial Médica Panamericana. 1; 101-25.
63. PISTORESÍ Palencia M. C., GALMARINI M. and VOTTERO Cima E. " Effect of aging on the autoimmune response to sex accessory glands in male rats." J. Reprod. Inmunol. 12/3; 215-223. 1987.
64. PITANAY Donald E. and FAYEZ Jamil A. "Serum CA 125 Antigen levels increase during menses." Am. J. Obst. & Gynecol. 156: 75-1. 1987.
65. FIEDMAN, CW.G. "Inmunology of the placenta". Clinic. Obstet. Gynaec. London. 13;3: 469-99. 1986.
66. ROSS Michel G, KANE Byrna, FRIEDER Richard, GUREVITCH Arnold and HAYASHI Robert. Penphigus in pregnancy., a reevaluation of fetal fisle"Am. J. Obst. & Gynecol. 155; 30-3. 1986.
67. ROUGEON Francois. "La diversidad de los anticuerpos" Mundo Científico 60:6; 776-85. 1986.
68. RUEDA R., VARGAS M.L., GARCIA Pacheco M. and GARCIA Olivares E. " Detection of immunoregulatory lipid-like factors in human fluid." Am. J. Reprod. Inmunol. 24/2; 40-44. 1990.
69. RUIZ Villaespesa A., SUAREZ Mier M.P., LOPEZ Ferrer P., BALERIOLA Alvarez L. and RODRIGUEZ Gonzalez J.L. Nonimmunologic hydrops fetalis., an etiopatogenic approach through the post mortem study of 59 patients." Obst. and Gynecol. Survey 46/2; 92-3. 1991.
70. SAMMUELS Philip, BUSSEL Jones B., BRAITMAN Leonard E., TOMMASKI Ann, DRUZIN Maurice L., MENIRUTI Michel T. and CINES Douglas B. " Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring women with presumed immune thrombocytopenia purpura." Obst. and Gynec. Survey. 46:2; 84-1. 1991.
71. SARGENT I.L., WILKINS T. and REDMAN C.W.G. " Maternal immune responses to the fetus in early pregnancy and recurrent miscarriage." Obst. and Gynecol. Survey 44/6; 468-2. 1989.
72. SCHUMACHER G.F. "Inmunology of spermatozoa and cervical mucus". Hum. Reprod. 3(3); 289-300. 1988.
73. SCOTT O.; SCOTT J.S.. "immunology of congenital cardiac conduction disorders." Bailliere's Clin Immunol. Allergy. 1/3; 60710. 1987.
74. SEIGNALET, J; HEDON, B. "Place de linmunologie dans ies abortements spontanés a repetition". Journal Ginec.-Obst.Biolog.-Reprod. 17;5:587-99. 1988.
75. SIDEROPOULUS Dimitris, HERRMANN Uli Jr., MOREL Andreas, VON MURALT Gaspar and BARANDUM Silvio. "Transplacental passage of intravenous immunoglobulin in the last trimester of pregnancy." Obst. and Gynec. Survey 46:6; 365-1. 1987.



76. SLATER R.M., BOWLES B.J.M. and PUMPHREY R.S.H.. " Anaphylactoid reaction to oxytocin in pregnancy. " Obst. and Gynecol. Survey 41/4; 227-2. 1986.
77. STEIN Janet L. and SCHNEIDER Elizabeth P. " New approaches to thrombocytopenia." Contemporary Ob/Gyn. 31,3:91. 1988.
78. STEWART Sell. "Aspectos fundamentales del Sistema Inmunitario." Rassegna 3:3; 24-11. 1982.
79. STITES Daniel P., STOBO John D., FUEMBERG H. HUGH and WELLS Vivian" J. "Basic and Clinical Immunology." LANGE Medical Publications. 4a Edición. 1982.
80. TAKEUCHI S. " Immunology of spontaneous abortion and hydatidiform mole." Am. J. Reproduc. Immunol. 1/1; 23-5.1980.
81. THOMAS L. Ronald and BLAKEMORE J. Klein. "Evaluation of elevations in maternal serum alpha fetoprotein". Obst. and Gynec. Survey 45:5; 269-15. 1990.
82. THOMPSON David S., LORENE Nelson M., BURNS Arlene, BURNS. Jack and GARY M. Franklin. "The effects of pregnancy in multiple sclerosis: A retrospective study" Obst. and Gynec. Survey 42:6; 370-2. 1987.
83. UGAZIO A.G., MACCARIO R., NOTARANGELO L.D. and BURGIO G.. R. "Immunology of Down syndrome: a review." Am. J. Med. Genet. Suppl. 7; 204-12. 1990.
84. VARGAS M.L., CAMARA M., CASTILLA J.A. y GARCIA Olivares E.. "Caracterización inmunohistológica de la interfase materno-fetal." Inmunologia. 8/4; 111-121. 1989.
85. VLEUGELS Michel P., ELING Wijnand M., ROLLAND Rund and GRAAF Ruurd de "Cortisol levels in human pregnancy in relation to parity and age." Am. J. Obst. & Gynecol. 155; 1183. 1986.
86. VOIGT, H.J.; STEIB, L. "Tumor necrosis factor and pregnancy. A contribution to the immunology marked in search". Arch. Gyn. Obst. 264:4; 223-6.1989.
87. VOISIN, G. A. "Regulatory facilitation reaction and active tolerance: a non Euclidian view of the immune reaction authenticated by immunology of reproduction". Immunol. Lett. 16;3-4: 283-89.1987.
88. WAHL Richard L. and col. "Radioimmunoscintigraphic detection of occult gestational choriocarcinoma." Am. J. Obst. & Gynecol. 156; 108-3.1987.
89. WELCH William R., NILOFF Jonathan, ANDERSON Deborah, BATTAILE Ann, EMERY Sherry, KNAPP Robert C. and BAST Robert C.. " Antigenic heterogeneity in human ovarian cancer." Obst. and Gynecol. Survey 46/11; 592. 1991.
90. YEN HO Siew, ESSCHER Eva, ANDERSON Robert H. and MICHAELSSON Magnus. "Anatomy of complete heart block and relation to maternal anti-Ro antibodies." Obst. and Gynec. Survey 42:3; 167-4. 1987.