

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
LICENCIATURA EN MÉDICO CIRUJANO  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“CUANTIFICACIÓN SÉRICA DE HLA-G COMO POSIBLE BIOMARCADOR EN PACIENTES QUE CURSAN CON PREECLAMPSIA DEL HOSPITAL MATERNO PERINATAL MÓNICA PRETELINI Y EL INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO, TOLUCA ESTADO DE MÉXICO, DURANTE EL PERIODO JULIO 2014 – JULIO 2015”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MÉDICO CIRUJANO**

PRESENTA:

**M. P. S. S. CESAR LUCIO GARCIA**

DIRECTOR DE TESIS:

**HUGO MENDIETA ZERÓN Ph.D.**

REVISORES DE TESIS:

**ESP. EN G.O. MARHTA AGUIRRE AYALA**

**DR. EN C. AURELIO MEDELLIN MENDOZA**

**“CUANTIFICACIÓN SÉRICA DE HLA-G COMO POSIBLE BIOMARCADOR EN PACIENTES QUE CURSAN CON PREECLAMPSIA DEL HOSPITAL MATERNO PERINATAL MÓNICA PRETELINI Y EL INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO, TOLUCA ESTADO DE MÉXICO, DURANTE EL PERIODO JULIO 2014 – JULIO 2015”**

## **DEDICATORIA**

**A MIS PADRES POR SU INCONDICIONAL  
APOYO, GRAN AMOR Y COMPRENSION**

**A MI HERMANA, POR SUS SABIOS CONSEJOS,  
GRAN AMOR E INCONDICIONAL APOYO.**

**A MIS AMIGOS, QUE PRONTO SE VOLVIERON  
OTRA FAMILIA.**

## **AGRADECIMIENTOS**

Es menester agradecer profunda y totalmente a todas las personas que manera directa e indirecta, hicieron posible el desarrollo de este proyecto.

Mi total y sincera gratitud a mi mentor y director de trabajo, Dr. Hugo Mendieta Zerón, que a bien tuvo enseñarme el duro y complicado camino de la ciencia, sin embargo siempre aludiendo a la esperanza y el trabajo, depositando de manera incondicional su confianza.

A un gran amigo, Gabriel Conzuelo que fue parte fundamental, al momento de mi integración al equipo de trabajo en el laboratorio, y mostrarme desde una perspectiva distinta el camino que un científico debe recorrer en su área de trabajo.

## ÍNDICE

I.- MARCO TEÓRICO	2-10
I.1 Introducción	2
I.2 Epidemiología	4
I.3 Alteraciones durante el embarazo	4
I.4 Clasificación hipertensión durante el embarazo	5
I.5 Inmunología	7
I.6 Inmunología del embarazo y biomarcadores	7
I.7 HLA en el embarazo	10
II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
III.- JUSTIFICACIONES	13
IV.- HIPÓTESIS	14
V.- OBJETIVOS	15
V.1 Objetivo general	15
V.2 Objetivos específicos	15
VII.- MÉTODO	20-23
VII.1 Tipo de estudio	16
VII.2 Diseño de estudio	16
VII.3 Operacionalización de variables	18
VII.4 Universo de trabajo	20
VII.4.1 Criterios de inclusión	20
VII.4.2 Criterios de no inclusión	20
VII.4.3 Criterios de eliminación	20
VII.8 Instrumento de investigación	21
VII.9 Desarrollo del proyecto	23
VII.10 Límite de espacio	23
VII.11 Límite de tiempo	23
VII.12 Riesgos	23
VIII. IMPLICACIONES ÉTICAS	24
IX. RESULTADOS	25
X. CUADROS Y GRÁFICOS	28
XI. DISCUSIÓN	34
XII. CONCLUSIONES	37
XIII. RECOMENDACIONES	43
XIV. BIBLIOGRAFIA	45
XV. ANEXOS	51-54
XV.1 Anexo 1	51-52
XV.2 Anexo 2	53-54

## Introducción

La preeclampsia es una condición única en humanos y es una complicación clínica del embarazo. Es un trastorno hipertensivo multisistémico que se caracteriza por proteinuria y/o disfunción a órgano específico, después de la vigésima semana de gestación. Este desorden incrementa ponderalmente el riesgo de complicaciones durante el embarazo, aumentando considerablemente la tasa de morbilidad y mortalidad.

Desde hace tiempo esta patología ha sido objeto de estudio. Existen registros antiguos, que datan de finales del siglo V e inicios del siglo IV a. C. en la antigua medicina griega, que insinúan la importancia única que representa el embarazo en la mujer y los cambios humorales necesarios del cuerpo para acondicionarse. Más aún, existe evidencia de la descripción de convulsiones en el embarazo, desde aquella época. En la edad media y renacimiento, el oscurantismo que detuvo el desarrollo natural de la ciencia, sumó un respiro, cuando por orden del papa Clemente VIII, se autorizó en la primera escuela de medicina europea, Salerno, Italia, la enseñanza a través de la disección anatómica de cuerpos humanos. Este hecho permitió que Frenchman Francois Mauriceau en el siglo VII describiera sistemáticamente las convulsiones en el embarazo y acuñó acertadamente el término “eclampsia”, también aseveró que las pacientes primigrávidas tienen mayor riesgo de presentar convulsiones durante el embarazo, más que aquellas con embarazos múltiples previos. Sin embargo fue hasta el siglo XVIII que Bossier de Sauvages estableció una diferencia estricta entre epilepsia y eclampsia. Consideraba que las convulsiones eran una respuesta natural del cuerpo, haciendo un intento por deshacerse del elemento que perturbaba su homeostasis (1).

En la segunda mitad del siglo XIX, fue posible a través de múltiples contribuciones establecer que las pacientes con proteínas en la orina, edema en las extremidades y cara, dolor abdominal, alteraciones visuales y cefalea, se encontraban en un estado previo y con alta probabilidad de presentar convulsiones, por primera vez se comenzó a utilizar el término preeclampsia (1, 2). Sin embargo el tratamiento no era específico, basado sobre todo en sangrías, pero ya se planteaba el beneficio que consigo traía la

resolución prematura del embarazo. Para el siglo XX el desarrollo adecuado de la patología, trajo consigo la descripción precisa del fallo de las células trofoblásticas para invadir adecuadamente las arterias espirales y su adecuación para mayores flujos (1).

El tiempo ha pasado, y sin embargo, aún en la actualidad no es posible establecer una etiología clara y específica, que dilucide el método a través del cual el cuerpo de la madre sucede en diversos tipos de cambios que condicionan el estado de salud. La etiología que actualmente mayor acercamiento ha tenido es la de orden inmunológico, sin embargo se necesita tiempo y mucho trabajo, para que sea posible enunciar las causas específicas.

## **Epidemiología**

La preeclampsia/eclampsia tiene una de las principales tasas de mortalidad en países en vías de desarrollo, con una incidencia del 12-22% de los embarazos dependiendo de la población (3). En México se ha estimado que por cada 100 embarazos de 2 a 35 casos presentan esta enfermedad (4), siendo la primera causa de muerte materna en el Servicio Nacional de Salud (5). En nuestro país como en otros países en desarrollo, la preeclampsia es más frecuente en mujeres primíparas (52% de todos los casos), además de tener el doble de riesgo de padecer preeclampsia en un embarazo subsecuente (6), mismo riesgo se observa en el caso de una nueva pareja sexual.

## **Alteraciones en el embarazo**

Esta condición tiene un impacto no favorable en la salud materna y perinatal debido a la predisposición hacia complicaciones potencialmente letales que involucran: ablación de la placenta, coagulación intravascular diseminada, encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracraneal, edema pulmonar, fallo hepático, fallo renal agudo y colapso cardiovascular (7-9). En la preeclampsia, la principal alteración renal histopatológica es la endoteliosis glomerular, descrita como hipertrofia y edema de células capilares por isquemia glomerular, que causa la disminución de flujo sanguíneo y filtrado glomerular (9, 10). Este síndrome a veces se asocia a la restricción fetal intrauterina, la cual es una falla en el feto para lograr el crecimiento que es esperado de acuerdo a la constitución genética y las influencias ambientales. Otras complicaciones en el feto incluyen daño hipóxico neurológico y muerte perinatal. En casos severos las pacientes pueden experimentar convulsiones poniendo en juego la vida de la madre y del feto. Es importante mencionar que a pesar de que las tasas de mortalidad en países desarrollados son bajas, las estrategias para la prevención y el tratamiento están recibiendo mayor atención, entre otras razones, debido al costo-beneficio (9).

Existen varias teorías que intentan explicar la etiopatología preecláptica, enfocándose mayormente a la placenta como causa de disturbios isquémicos, esto debido a una pobre adaptación inmunológica, predisposición genética y secreción de



factores vasculares que causan cambios morfológicos en el endotelio de la placenta (10). También se ha demostrado la liberación del factor de Von Willebrand, endotelina, prostaciclina y tromboxano, provocando disturbios en el balance entre el activador tisular del plasminógeno (PA) e inhibidor (PAI-1), y favoreciendo el incremento de agregación de plaquetas y vasoconstricción (11). Recientemente, diferentes artículos reportan el incremento de la concentración de citocinas (12,13). Hay que tomar en cuenta que las causas de la preeclampsia muy probablemente sean de tipo multifactorial, sin embargo se acepta que la placenta y factores derivados de la respuesta de la madre hacia la placenta juegan el rol principal en este síndrome.

### **Clasificaciones de hipertensión arterial durante el embarazo**

Clínicamente, la enfermedad hipertensiva del embarazo ha sido clasificada por la Organización Mundial de la Salud (WHO), El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), la Sociedad Internacional para el estudio de Hipertensión (ISSH), y el Grupo de trabajo en Educación Nacional de Presión Alta y Presión Alta durante el Embarazo, siendo esta última la más aceptada, como se describe a continuación (14,15):

- a) Preeclampsia: presión sistólica  $>140$  mmHg o presión diastólica sanguínea  $>90$  mmHg al menos en dos ocasiones con cuatro horas de diferencia entre la medición de la tensión arterial en una mujer con tensión arterial normal previamente, en 2013 CAOG removi6 la proteinuria como criterio esencial para hacer el diagnóstico, signos y sntomas de dao a 6rgano blanco, despu6s de la semana veinte de gestaci6n.
- b) Eclampsia: convulsiones generalizadas en una mujer embarazada con preeclampsia, en ausencia de alg6n desorden neurol6gico que pudiera contribuir a las convulsiones.
- c) Hipertensi6n arterial cr6nica: definido con una presi6n sist6lica  $\geq 140$  mmHg y/o presi6n diast6lica  $\geq 90$  mmHg que antecede el embarazo o est6 presente antes de la semana 20 de gestaci6n (en al menos dos ocasiones) o que persiste despu6s de la semana 12 posparto, ya sea primaria o secundaria

- d) Hipertensión arterial crónica con preeclampsia: la combinación de hipertensión arterial crónica y el inicio de proteinuria o síntomas de daño a órgano blanco después de la semana 20. Para las mujeres con hipertensión crónica que han tenido proteinuria tempranamente, es definido por el empeoramiento del estado o hipertensión resistente en la segunda mitad del embarazo o el desarrollo de signos y síntomas de severidad.
  
- e) Hipertensión gestacional: incremento de la presión arterial sin ser acompañada de proteinuria u otros signos y síntomas de preeclampsia después de la semana 20 de gestación. Esta debe resolver en la semana 12 posparto. Si la hipertensión persiste después de la semana 12 posparto, se debe descartar hipertensión arterial crónica que pudo ser enmascarada por la disminución fisiológica de tensión arterial que ocurre en inicios del embarazo. Si la hipertensión resuelve inmediatamente posparto, el diagnóstico de hipertensión gestacional transitoria puede ser realizado.
  
- f) Síndrome de HELLP (Hemólisis, Enzimas Hepáticas Elevadas, Baja Plaquetas): probablemente representa una forma severa de preeclampsia, pero su relación aún es controversial; pudiendo ser un desorden independiente. Del 15 al 20 por ciento de las pacientes afectadas no transcurre con hipertensión arterial o proteinuria, lo que conduce a algunos expertos a creer que el síndrome de HELLP es un desorden no relacionado con la preeclampsia.

La preocupación de los obstetras es dar un diagnóstico temprano a mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia/eclampsia, ya que cada mujer en estado de gravidez puede sufrir de esta condición, con mayor incidencia en aquellas que tienen características específicas que se han definido como factores de riesgo: extremos de edad (con mayor frecuencia después de los 38 años y antes de los 18 años), nuliparidad, preeclampsia previa, historia familiar de preeclampsia, enfermedades preexistentes como, hipertensión crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal, alteraciones en la coagulación que predisponen a trombosis, obesidad, dislipidemias, abortos de repetición, infecciones, factores genéticos o nueva pareja sexual (16). Desafortunadamente los factores desencadenantes no son todavía conocidos. Y a pesar de los avances en esquemas terapéuticos y su aplicación, las tasas de

morbilidad y mortalidad no han disminuido (17, 18), ignorando con certeza las consecuencias a mediano y largo plazo.

Debido a la desregulación de la respuesta inmune materna, el elemento inmunológico durante el embarazo puede jugar un papel fundamental en la causa de complicaciones (19).

## **Inmunología**

### *Inmunología del embarazo y biomarcadores*

Durante el embarazo el feto representa un semi-injerto. Los mecanismos por los cuales el sistema inmune materno no rechazan el feto, a pesar de la presencia de antígenos paternos, todavía no son completamente entendidos (20). Por lo tanto, la regulación de la respuesta inmune materna parece ser esencial para la sobrevivencia del feto. Se ha planteado la hipótesis de que el feto debe estar protegido contra las reacciones destructivas de defensa inmunitarias maternas, además de que es necesario el reconocimiento inmune materno del embarazo para su éxito. La pérdida de los mecanismos de tolerancia inmunológica pueden estar involucrados con la causa de las enfermedades asociadas al embarazo, como es el caso de la preeclampsia, el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), el desprendimiento prematuro de la placenta, y el síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajo recuento de plaquetas). Un evento común de todos estos trastornos es una invasión inadecuada de trofoblastos a las arterias espirales maternas y en consecuencia pobre perfusión placentaria en el embarazo temprano (21).

Aunque la placenta actúa como una barrera entre la circulación materna y fetal, existe un tráfico de células de dos vías a través de esta barrera. Se ha demostrado que un aumento del número de células fetales se puede detectar en la circulación materna en el caso de la preeclampsia. Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) clase I, existentes en la superficie celular de prácticamente todas las células nucleadas del cuerpo, presentan péptidos antigénicos producidos por la célula, que son reconocidos por las células T citotóxicas CD8, mientras que los HLA de clase II, están restringidos

a los linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, células endoteliales y células presentadoras de antígenos (APC) que presentan péptidos antigénicos que son reconocidos por células T cooperadoras CD4 (22, 23).

Una característica notable de la regulación inmune en el embarazo es la supresión de la inmunidad mediada por células y la regulación de las funciones inmunes humorales. Citoquinas Th2 (interleucina-4, interleucina-5, interleucina-10) han sido identificadas como los mediadores predominantes en la interfase materno-fetal, y las respuestas inmunes sistémicas a los antígenos han demostrado un sesgo hacia perfiles de reacción Th2 (24). Por otra parte, contradictoriamente se ha comprobado que existe un desequilibrio Th1/Th2 en pacientes con preeclampsia con predominio de la inmunidad de tipo Th1.

La inducción de respuestas inmunes de la madre mediadas por células hacia los antígenos fetales puede causar la activación de las células maternas presentadoras de antígeno, los linfocitos Th1, y células T citotóxicas (25). Tales células activadas expresan altas cantidades de antígenos HLA-DR en la superficie celular, y cantidades grandes de estas moléculas pueden ser secretadas en la circulación materna. El aumento en los niveles del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) en suero precede notablemente al desarrollo de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia. La elevación en suero de M-CSF es consecuencia del aumento de M-CSF en la placenta. Este aumento a las 18 semanas de gestación puede estar relacionado con la hipoxia placentaria, que se considera la causa de la preeclampsia (12).

Otros mecanismos de inducción de tolerancia se producen en la interfase feto-materna. Citotrofoblastos fetales vellosos y sincitiotrofoblastos, que están en contacto directo con la circulación materna, no expresan el clásico y altamente polimórfico HLA de clase I o de clase II, a excepción de los bajos niveles de HLA-C en las células citotrofoblásticas extravelosas. Alternativamente, estas células expresan los antígenos no clásicos HLA-G y HLA-E, ambos pueden bloquear la citotoxicidad de las células

asesinas naturales maternas (26). La expresión del antígeno Fas en los linfocitos T citotóxicos es mayor en pacientes con preeclampsia grave y, en este caso la preeclampsia se asocia con aumento de la apoptosis placentaria. El nivel sérico de HLA-DR (sHLA-DR) soluble puede aparecer como un parámetro útil para monitorear la respuesta inmune materna durante el embarazo (27, 28).

Se ha descrito que en la preeclampsia, existe un desequilibrio en la producción y liberación a la circulación materna de factores reguladores de la angiogénesis, así mismo se ha reconocido que para un estado gestacional óptimo es necesario el balance inmunológico para aceptar un semi-injerto, que es representado por el feto y la placenta, barrera entre éstos dos. La tirosin-cinasa 1 (sFlt-1), ha sido reconocida como un factor en la angiogénesis y la vasculogénesis en enfermedades oncológicas y nefrológicas.

Esta proteína actúa como un potente factor antiangiogénico endógeno antagonista de dos factores proangiogénicos como VEGF y el factor de crecimiento placentario (PlGF), que se adhiere a los dominios de unión de PlGF y VEGF, variando la configuración de estas proteínas. Esta situación impide su interacción con los receptores endoteliales de superficie y por tanto induce la disfunción endotelial.

El efecto del sFlt-1 ya ha sido observado en los estadios preclínicos de pacientes con PE, en los que existe un aumento de las concentraciones de sFlt-1 y descenso de las concentraciones libres de VEGF y PlGF.

### **HLA en el embarazo**

Respecto a la alteración de la respuesta inmune en la preeclampsia, las células del trofoblasto, expresan una combinación de antígenos de la clase HLA I: HLA-C, HLA-E y HLA-G. Por su parte el antígeno leucocitario humano G pertenecen a la familia de complejos mayores de histocompatibilidad no clásicos, clase 1 (clase 1b), donde se ha

asociado su expresión restringida a las subpoblaciones de trofoblastos y otros tejidos, entre ellos el timo, tejido que presentan el sitio de mayor producción de esta proteína. Hasta el momento se han descrito siete isoformas incluyendo las formas unidas a membrana (HLA-G1, G2, G3, G4) y las formas solubles (sHLA-G: sHLA-G5, G6, G7) de éstas últimas la que más predomina es el HLA-G5 un derivado de la proteólisis de sHLA-G1 por metaloproteinasas. Su asociación a diversas entidades patológicas relacionadas con complicaciones del embarazo, como una falla en la implantación de la placenta, preeclampsia y el riesgo de aborto espontáneo tiene una relación directa con las concentraciones o una expresión aberrante del gen codificante para HLA-G.

Se ha planteado la hipótesis etiológica de la preeclampsia basada en la inmunología, por lo que la exposición prolongada a los espermatozoides paternos a través de las relaciones sexuales o a través exposición a los antígenos fetales en un embarazo anterior puede tener un efecto protector (29, 30). El efecto protector de un nacimiento anterior se pierde cuando el embarazo posterior se concibe con una nueva pareja (31-34). Dentro de los factores hormonales que parecen inducir a la preeclampsia se encuentra la leptina (35).

## **Planteamiento del problema**

En el entendimiento del grave problema que representa para la población materna esta entidad patológica, es fundamental tratar de dilucidar un camino que pueda explicar la etiología y el desarrollo; más aún la causa que predispone a la población mexicana, siendo el Estado de México uno de los mayores estados del país con alta prevalencia de este problema.

En las líneas de investigación internacional que procuran descifrar la etiología, la inmunología asociada a respuestas contra el feto y la placenta juegan el rol central que más acercan a una explicación de dicho problema. Por tanto entender el funcionamiento inmunológico durante el embarazo es importante, para desarrollar un plan terapéutico que defina un mejor pronóstico y así poder implementar nuevas estrategias de detección temprana que en consecuencia sean las nuevas directrices de prevención en personas con riesgo de desarrollar preeclampsia.

Su asociación a diversas entidades patológicas relacionadas con complicaciones del embarazo, como una falla en la implantación de la placenta, preeclampsia y el riesgo de aborto espontáneo se estima que es directamente proporcional con las concentraciones o una expresión aberrante del gen codificante para HLA-G.

Ha sido descrito que las concentraciones séricas bajas de HLA-G están relacionadas con complicaciones durante el embarazo tales como preeclampsia, aborto espontáneo, retardo en el crecimiento intrauterino y nacimiento prematuro. Existen pocos estudios hechos en población hispanoamericana, puesto que en su mayoría los estudios realizados son de poblaciones caucásicas y orientales. Durante el embarazo de pacientes que no cursan con ninguna patología, las concentraciones séricas de HLA-G aumentan durante el primer trimestre, aproximadamente al triple de la cantidad que se tienen cuando la mujer no está embarazada, para el segundo trimestre se registra la mayor concentración de esta proteína en el suero (aproximadamente el doble de lo registrado en el primer trimestre); para que en los últimos 3 meses del

embarazo se registre un descenso de la proteína, considerando que sigue siendo mayor que en la mujer no embarazada.

La función de la proteína HLA-G en el embarazo no ha sido del todo dilucidada hasta el momento, pero existen estudios que describen la inducción de apoptosis en linfocitos NK por la vía Fas/FasL in vitro, añadido al anterior contexto, se puede asumir un rol de inmunotolerancia hacia la implantación de un semi-injerto (placenta/feto) que tiene su punto más crítico en las semana 16 a 18 de la vida gestacional. Asumiendo que una alteración genética para la producción de estas proteínas condicionaría un embarazo de alto riesgo a causa de una deficiente implantación placentaria, que coincide con puntos clave en la hipótesis de la fisiopatología de pre-eclampsia.

En consecuencia, la medición sérica de la proteína puede dar un uso práctico para la detección de esta enfermedad, haciendo un tamizaje a las pacientes embarazadas, con o sin factores de riesgo durante el embarazo, que pueda dirigir una conducta de seguimiento estrecho médico; más aun haciendo consciente a la paciente del problema.

Partiendo entonces del hecho de que México, es un país con alta prevalencia de preeclampsia/eclampsia, interesa saber si existen diferencias en los niveles séricos de HLA-G entre mujeres con embarazo normoevolutivo y aquellas que hayan sufrido de preeclampsia.



## Justificación

La preeclampsia es actualmente un problema de grandes dimensiones en el ámbito de la salud pública, debido a las altas tasas de mortalidad y morbilidad materna y perinatal, siendo especialmente alarmante ya que la mortalidad materna y neonatal se encuentra dentro de los indicadores de desigualdad social. México, siendo un país en desarrollo se encuentra dentro de los países en los que la mortalidad materna asociada con preeclampsia es de 5 a 9 veces mayor que en países desarrollados. Por ejemplo, entre los años 1991 y 2005 se reportaron 3553 muertes maternas en las unidades médicas del IMSS, con una tendencia a la baja que se debe probablemente a la mejora en la atención obstétrica (1), de tal modo que los esfuerzos se deben enfocar a buscar acciones preventivas y prácticas dirigidas a la detección oportuna, diagnóstico y tratamiento adecuado. Una detección oportuna es importante para evitar las complicaciones asociadas a este síndrome, así como la mortalidad de las pacientes.

Ya que todavía no se conocen con claridad los factores desencadenantes de la preeclampsia y un tratamiento preventivo u oportuno con alta efectividad no ha sido establecido, es de suma importancia estudiar alternativas que ayuden a las pacientes a evitar el desarrollo de un cuadro preecláptico. El establecimiento de medidas y de un tratamiento de tipo preventivo en lugar de acciones terapéuticas posteriores a la evolución de la preeclampsia es de suma importancia ya que evitan el desarrollo de complicaciones y aminoran los costos. Para alcanzar esta meta es necesario primero tener más información de los cambios en la inmunidad materna que sienten las bases para un desarrollo ulterior de estrategias de prevención, basadas quizás en la modificación de señales moleculares o en la tolerancia inmunológica.

## **Hipótesis**

En las pacientes que cursen con preeclampsia las concentraciones séricas del Antígeno Leucocitario Humano tipo G estarán disminuidas con relación a las concentraciones de las mujeres con gestación sana.

## **Objetivos**

### *6.1 Objetivo General*

- Comparar los niveles circulantes de HLA-G en embarazos complicados con preeclampsia con relación a embarazos normales.

### *6.2 Objetivos Específicos*

- Definir una cantidad estándar de concentración sérica de HLA-G en embarazos normales y embarazos que cursan con preeclampsia.
- Identificar factores obstétricos que pudieran estar asociados con los niveles de HLA-G.
- Determinar si los factores sociodemográficos tienen un papel representativo en los factores que predisponen para el desarrollo de preeclampsia.

## Métodos

### Tipo y diseño de estudio

- a. Según el proceso de casualidad o tiempo de ocurrencia de los hechos y registros de información es un estudio de tipo: **Prospectivo**
- b. Según el número de una misma variable o el periodo y secuencia es un estudio de tipo: **Transversal**
- c. Según el control de las variables o el análisis y alcance de los resultados es un estudio de tipo: **Casos y controles**
- d. De acuerdo con la inferencia de la investigación en el fenómeno que se analiza es un estudio de tipo: **Clínico**

## Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
<b>Aborto</b>	Un feto pesando menos de 500g o teniendo menos de 20 semanas de gestación al momento de expulsión del útero sin oportunidad de sobrevivir.	Un feto pesando menos de 500g o teniendo menos de 20 semanas de gestación al momento de expulsión del útero sin oportunidad de sobrevivir.	Cuantitativa Continua	0 Ausente  1– Presente
<b>Alanina amino transferasa (ALT)</b>	Enzima hepática que cataliza la transferencia de un grupo amino de alaninaalphaketoglutarato resultando en la formación de piruvato y glutamato.	Enzima hepática que cataliza la transferencia de un grupo amino de alaninaalphaketoglutarato resultando en la formación de piruvato y glutamato.	Cuantitativa Continua	IU/L
<b>Albumina</b>	Proteína de plasma	Proteína de plasma	Cuantitativa Continua	mg/dL
<b>Antígeno leucocitario humano (HLA)-G</b>	Cualquier grupo de antígenos presentes en la superficie nucleada de las células del cuerpo que están codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad humano	Cualquier grupo de antígenos presentes en la superficie nucleada de las células del cuerpo que están codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad humano	Cualitativa	Clase I (A, B, yC) Clase II (DP, DM, DOA, DOB, DQ, yDR)
<b>Aspartato aminotransferasa (AST)</b>	Enzima que transfiere grupos amino de glutamato a oxoloacetato, para formar $\alpha$ -ketoglutaratoyaspartato	Enzima que transfiere grupos amino de glutamato a oxoloacetato, para formar $\alpha$ -ketoglutaratoyaspartato	Cuantitativa Continua	IU/L
<b>Cesárea</b>	Procedimiento quirurgico en el cual las incisiones	Procedimiento quirurgico en el cual las incisiones	Cuantitativa Continua	0 Ausente

	son hechas a través del abdomen y útero de una mujer para entregar a su bebé.	son hechas a través del abdomen y útero de una mujer para entregar a su bebé.		1– Presente
<b>Creatinina</b>	Producto final del metabolismo de la fosfocreatinina.	Producto final del metabolismo de la fosfocreatinina.	Cuantitativa Continua	mg/dl
<b>Cuantificación de proteínas</b>	Cantidad de proteínas excretadas vía renal en 24 horas,	Cantidad de proteínas excretadas vía renal en 24 horas	Cuantitativa Continua	mg/24 h
<b>Depuración de creatinina</b>	Comparación del nivel de creatinina en una muestra de orina de 24 horas con el nivel de creatinina en su sangre.	Comparación del nivel de creatinina en una muestra de orina de 24 horas con el nivel de creatinina en su sangre.	Cuantitativa Continua	ml/min
<b>Eclampsia</b>	La forma más grave de hipertensión producida durante el embarazo. Se caracteriza por el ataque de epilepsia, coma, hipertensión, proteinuria y edema	La forma más grave de hipertensión producida durante el embarazo. Se caracteriza por el ataque de epilepsia, coma, hipertensión, proteinuria y edema	Cuantitativa Continua	0 Ausente  1– Presente
<b>Edad</b>	La duración, o la medida de tiempo, de la existencia de una persona.	Medida de tiempo de la existencia de una persona.	Cuantitativa Continua	años
<b>Edad de gestación</b>	En la práctica clínica humana se define como el tiempo desde el inicio del último período menstrual normal.	En la práctica clínica humana se define como el tiempo desde el inicio del último período menstrual normal.	Cuantitativa Continua	Semanas
<b>Gestaciones</b>	La condición de sustentar de descendencia dentro del cuerpo	La condición de sustentar descendencia dentro del cuerpo	Cuantitativa Continua	0 Ausente  1– Presente
<b>Glucosa</b>	Monosacárido con	Principal azúcar	Cuantitativa	mg/dl

	fórmula química: C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> , se encuentra en la mayoría de las plantas y tejidos animales.	circulante en la sangre y la mayor fuente de energía en el cuerpo.	Continua	
<b>Lactatodeshidrogenasa (LDH)</b>	Enzima que cataliza la conversión de piruvato y lactato con una conversión concomitante de NADH y NAD <sup>+</sup>	Enzima que cataliza la conversión de piruvato y lactato con una conversión concomitante de NADH y NAD <sup>+</sup>	Cuantitativa Continua	IU/L
<b>Tipo de sangre</b>	Alotipo del eritrocito definido por uno o más grupos celulares antigénicos controlados por genes alélicos	Alotipo del eritrocito definido por uno o más grupos celulares antigénicos controlados por genes alélicos	Cualitativa	A B AB O
<b>Urea</b>	Producto final del metabolismo de las proteínas	Producto final del metabolismo de las proteínas.	Cuantitativa Continua	mg/dl
<b>Velocidad de sedimentación de eritrocitos</b>	Velocidad con la cual los glóbulos rojos se asientan en el fondo de un tubo. Existen dos métodos: Westergren y Wintrobe.	Velocidad con la cual los glóbulos rojos se asientan en el fondo de un tubo. Existen dos métodos: Westergren y Wintrobe.	Cuantitativa Continua	mm/h

## **Universo de trabajo**

Mujeres mexicanas embarazadas entre el segundo y tercer trimestre de gestación, que acudan a los servicios de gineco-obstetricia del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini" (HMPMP) y del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

## **Criterios de inclusión**

1. Mujeres mexicanas embarazadas entre el segundo y tercer trimestre de gestación y programadas para la resolución obstétrica.
2. Para el grupo control: mujeres con embarazo sano hasta el momento y durante la resolución obstétrica.
3. Para el grupo casos: pacientes que acudan al servicio de gineco obstetricia para su atención oportuna y que cumplan los criterios necesarios para realizar el diagnóstico de preeclampsia.

## **Criterios de no inclusión**

Las mujeres que decidan no aceptar tener participación en el estudio o continuar con el protocolo establecido.

Pacientes que cursen con algún trastorno autoinmune, cardiovascular o renal.

## **Criterios de exclusión**

Mujer que no se encuentre con el diagnóstico de embarazo.



## **Instrumentos de investigación**

Para que este trabajo de investigación fuera realizado, se utilizaron los siguientes instrumentos de investigación:

- 1. Encuesta e historia clínica. Datos socio demográficos.** Todas las mujeres participantes del estudio fueron encuestadas y se requisitó la historia clínica concerniente. Dicha encuesta incluyó preguntas específicas como edad (menor de 18 años y mayor de 35 años), historial familiar positivo con antecedente de preeclampsia, primer embarazo, descendencia directa de alguna etnia indígena en México y sociodemográficos, mismos que ayudaron durante el análisis estadístico para determinar los factores de riesgo considerados de importancia para el desarrollo de preeclampsia (Anexo 1).
- 2. Antropometría.** En todas las pacientes incluidas para el estudio, se realizó la medición de talla expresada en metros, peso corporal el cual fue redondeado al número más cercano conforme 0.1 kg y la relación índice de masa corporal entre ambos. La tensión arterial fue medida en cada paciente con un esfigmomanómetro estándar, la medición se realizó con la paciente en posición de decúbito dorsal, este hecho intentó evitar que el reflejo ortostático, presentado de manera fisiológica en los pacientes con posición de sedestación variara y sesgara la recolección de datos.
- 3. Pruebas de laboratorio.** Para poder obtener las muestras que serían sometidas a posteriores estudios específicos, se decidió invitar al proyecto a cada mujer que desarrollaba preeclampsia y era programada para cesárea o aquellas pacientes con embarazos sanos que se encontraban en fase prodrómica, comenzando con contracciones uterinas y eran ingresadas al servicio hospitalario para su atención. Previo consentimiento informado por escrito, se le explicaba a la paciente el método que a continuación se realizaría,

para obtener una muestra de sangre, vía punción venosa en el pliegue del antebrazo con mejor disponibilidad de acceso, que posteriormente serían transportadas y almacenadas en tubos tipo Vacutainer. Para obtener el suero de las muestras hemáticas recolectadas, fue necesario someterlas a centrifugación, 3500 revoluciones por minuto durante 10 minutos, al tener el producto por efecto de densidad, se procedió a almacenarlo en tubos de 5 mililitros transportándolo a través de micropipetas. Esa muestra de suero fue empleada para la determinación de HLA-G la cual fue almacenada a  $-20^{\circ}\text{C}$ , hasta haber completado el periodo destinado para el proyecto, finalizando con el análisis de las muestras totales recolectadas durante este tiempo. Aprovechando la ocasión, se aseguraba que la muestra sanguínea fuera lo suficiente en volumen (aproximadamente 18 ml), para determinar en el laboratorio pruebas fundamentales del protocolo de ingreso como: tipo de sangre (A, B, O), biometría hemática, química sanguínea, glucosa (mg/dl), creatinina (ml/min), urea (mg/dl) (en caso de las pacientes con sospecha de preeclampsia se solicitaban albumina (mg/dl), pruebas de función hepática, bilirrubina, dehidrogenasa láctica, alanino aminotransferasa, transaminasa, ácido úrico), además de otras como examen general de orina y cuantificación de proteínas - creatinina (mg/24 h) en muestra de orina recolectada durante 24 horas y tiempos de coagulación para todas las pacientes.

4. **HLA-G.** Las concentraciones séricas de HLA-G fueron determinadas por densidad óptica a través del método de Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (por sus siglas en inglés ELISA). Este procedimiento fue realizado en el Laboratorio de Investigación del Grupo Médico Ciprés, Toluca, México.
5. **Consentimiento informado.** Documento mediante el cual la paciente o su tutor aceptaba ser incluida de manera voluntaria en la presente investigación.

## **Desarrollo del proyecto**

Para hacer posible éste proyecto se invitó a participar a las pacientes que acudieron a recibir atención médica a los centros de ginecología y obstetricia. Se conformaron 2 grupos: el primero integrado por mujeres con embarazos sanos hasta el momento de la invitación y un segundo grupo incluyendo a mujeres con criterios internacionales suficientes para poder diagnosticar preeclampsia. La definición que se utilizó como base médica para determinar preeclampsia es la que establece el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia en su versión más reciente, misma que es utilizada por la guía de práctica clínica y la norma oficial mexicana. Las muestras sometidas para el estudio fueron consideradas a conveniencia durante el periodo que duró el estudio. Las mujeres con trastornos autoinmunes, cardiovasculares y renales fueron excluidas y aquellas con historial médico incompleto fueron descartadas para el análisis estadístico final.

## **Límite de tiempo y espacio**

Este estudio se realizó durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1ero de julio de 2014 al 1ero de julio de 2015, en dos centros ginecológicos: en el Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini y el Instituto Materno Infantil del Estado de México, las pruebas especiales de laboratorio fueron efectuadas en el laboratorio de investigación del Grupo Médico Ciprés.

## **Riesgo**

El riesgo que representó este estudio para las pacientes que decidieron participar fue nulo, debido a que el análisis de suero es inocuo para la paciente. No se agregaron mayores factores de riesgo para las pacientes que cursaron con complicaciones obstétricas.

## **Implicaciones éticas**

Este estudio fue aprobado por el comité de Ética e Investigación del Hospital Mónica Pretelini (No. 217B5000402014016) y en el Hospital Materno Infantil del Estado de México (17/12/2013) y fue realizado de acuerdo con los estándares de ética establecidos en la actual declaración de Helsinki, Finlandia y Fortaleza, Brasil, 2013. El consentimiento informado fue leído y firmado por el paciente participante, en caso de las pacientes menores de edad se explicó e informo al tutor quien fue el responsable de firmar dicha carta.

## Resultados

Para las variables cuantitativas se obtuvo la media. Las diferencias de variables cuantitativas entre los dos grupos fueron evaluadas a través de U de Mann-Whitney. Considerando el valor de "p" igual a  $<0.05$  como estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado usando el software SPSS versión 17.

Las características generales de los pacientes están representadas en la Tabla 1. De un total de 25 pacientes quienes aceptaron participar en el estudio (11 con preeclampsia y 14 controles), el análisis final fue llevado a cabo con 16 mujeres (edad media  $24 \pm 8$  años): ocho con embarazos normales (edad media,  $22 \pm 3$  años) y ocho mujeres con preeclampsia (edad media,  $27 \pm 7$  años), quienes cumplieron con todos los campos de información sociodemográficos y de laboratorio. Un hallazgo interesante en el grupo de casos, fue que cuatro pacientes tienen familiares directos que también presentaron previamente preeclampsia y dos pacientes tuvieron antecedente de preeclampsia en el embarazo anterior.

### *Datos sociodemográficos*

El análisis final demostró que la mitad de la población total pertenece a la etnia indígena Otomí. El tipo de residencia tanto en el grupo control como en el grupo de casos sugiere la siguiente distribución: habitantes de un área urbana en 2 casos (25%), semi urbana en 1 caso (12.5 %), y provenientes de área rural en 5 casos (62.5%).

En el grupo control, existen 2 mujeres sin estudios académicos (25%), una con estudios de primaria (25%), dos estudiaron hasta secundaria (25%), dos más terminando preparatoria (25%) y sólo una que terminó una carrera universitaria (12.5%). En el grupo de casos, los porcentajes fueron distintos con 25% para educación primaria, 50% para secundaria y 25% para la formación en bachillerato.

Con respecto a la ocupación, en el grupo control había una estudiante (12.5%), una es trabajadora (12.5%) y seis se dedican exclusivamente a actividades del hogar (75%). En el grupo de casos, había solamente una estudiante (12.5%) y siete pacientes dedicadas al hogar (87.5%).

En relación al estatus civil, en el grupo control había una mujer soltera (12.5%), una casada (12.5%) y seis (75%) mantenían una relación en unión libre. En el grupo de casos, cuatro estaban en unión libre (50%), dos se mantenían solteras (25%) y solo dos casadas (25%).

En términos de religión, mientras en el grupo control había una persona Testigo de Jehová (12.5%), una atea (12.5%) y seis católicas (75%); en el grupo de casos todas respondieron profesar la religión católica.

En el grupo control, el ingreso familiar mensual de <\$2,500 se estimó para 7 personas (87.5%), solo una mujer refirió ingresos entre \$2,501 y \$5,000 M.N. En el grupo de casos, hubo seis mujeres que refirieron un ingreso familiar mensual aproximado de <\$2,500 (75%), una paciente declaró un ingreso entre \$2,501 y \$5,000 M.N. (12.5%) y solo una con la estimación más alta de ingresos oscilando entre \$5,001 y \$10,000 M.N (12.5%).

Para el grupo control, la fuente de educación sexual que derivó exclusivamente de la escuela fue en un caso (12.5%), una mujer refirió nunca haber recibido educación sexual (12.5%), una paciente declaró que su fuente fue otra no especificada (12.5%) y cinco recibieron una educación sexual entre la escuela y la familia (62.5). En relación al grupo de casos, la educación sexual proveniente de la familia ocurrió en dos casos (25%), sin embargo la fuente que predominó fue para las que recibieron educación de su familia y escuela con cuatro mujeres (50%) y dos personas respondieron que nunca tuvieron orientación en la educación sexual (25%).

La frecuencia de intercurso sexual en las pacientes con embarazos sanos fue mayor que en el grupo de mujeres que cursaron con pre eclampsia. Finalmente, la ingesta de aspirina y método anticonceptivo fue confirmado en una mujer por cada grupo de estudio (12.5%).

#### *Medidas antropométricas y resultados de laboratorio*

Como era de esperarse, los datos que definen pre eclampsia (presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media) exhibieron una diferencia estadística

entre ambos grupos, así como los factores de riesgo ya conocidos, tales como el índice de masa corporal, antecedente familiar, antecedente de preeclampsia en embarazo previo. Inesperadamente, no se encontró diferencia en los estudios de laboratorio para el antígeno específico en estudio. De esta forma al hacer la comparación de los niveles séricos de HLA-G, no hubo diferencia alguna entre las pacientes que se encontraban cursando con un cuadro de preeclampsia y aquellas mujeres que tuvieron embarazos sanos.

## Cuadros y gráficos

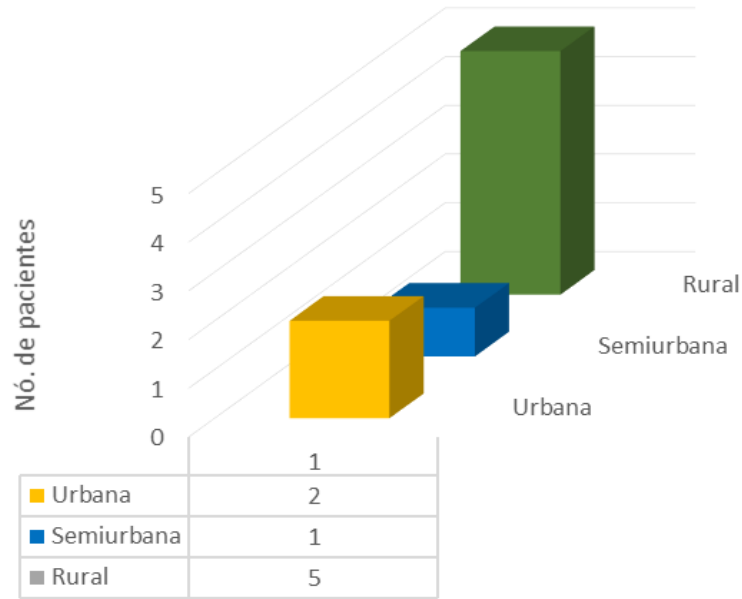
Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio<sup>a</sup>

Variable	Embarazos saludables	Preeclampsia	P
Edad (años)	22 (17-28)	28 (14-38)	0.032
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.3 (21.8-38.6)	30 (24-42)	0.032
PAS (mm Hg)	110.5 (90-120)	140 (137-180)	≤0.001
PAD (mm Hg)	70 (60-80)	95 (90-100)	≤0.001
PAM (mm Hg)	83.3 (70-93.3)	111 (106-127)	≤0.001
Tiempo de cohabitación sexual (años)	1 (0-11)	2 (0-5)	
Intercurso sexual/semana	3 (1-3)	1 (0-3)	0.002
Embarazos	2 (1-4)	1 (1-4)	
Edad gestacional (semanas)	39.2 (35.5-41.1)	38 (32-42)	
HLA-G (ng/ml)	81.4 (75.7-85.9)	81.7 (53.5-97.0)	
Hto (%)	39.2 (34.4-43.1)	37 (29-37)	

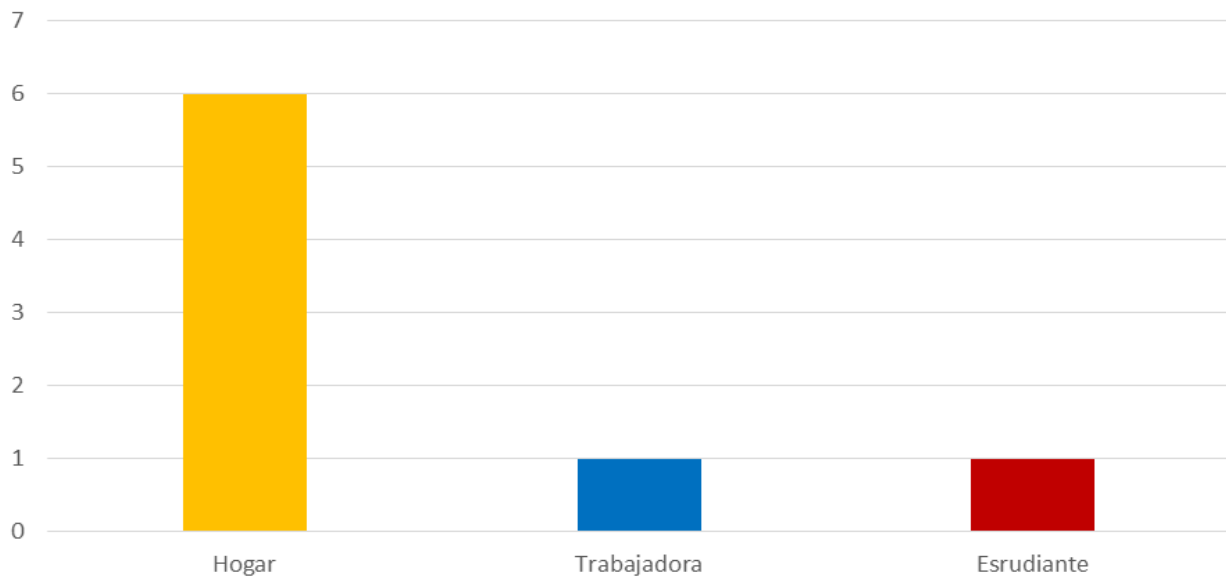
a: media (intervalo); IMC: Índice de masa corporal, PAD: presión arterial diastólica, HLA-G: Antígeno Leucocitario Humano tipo G clase C, Hto: hematocrito, PAM: Presión Arterial Media, PAS: Presión Arterial Sistólica.

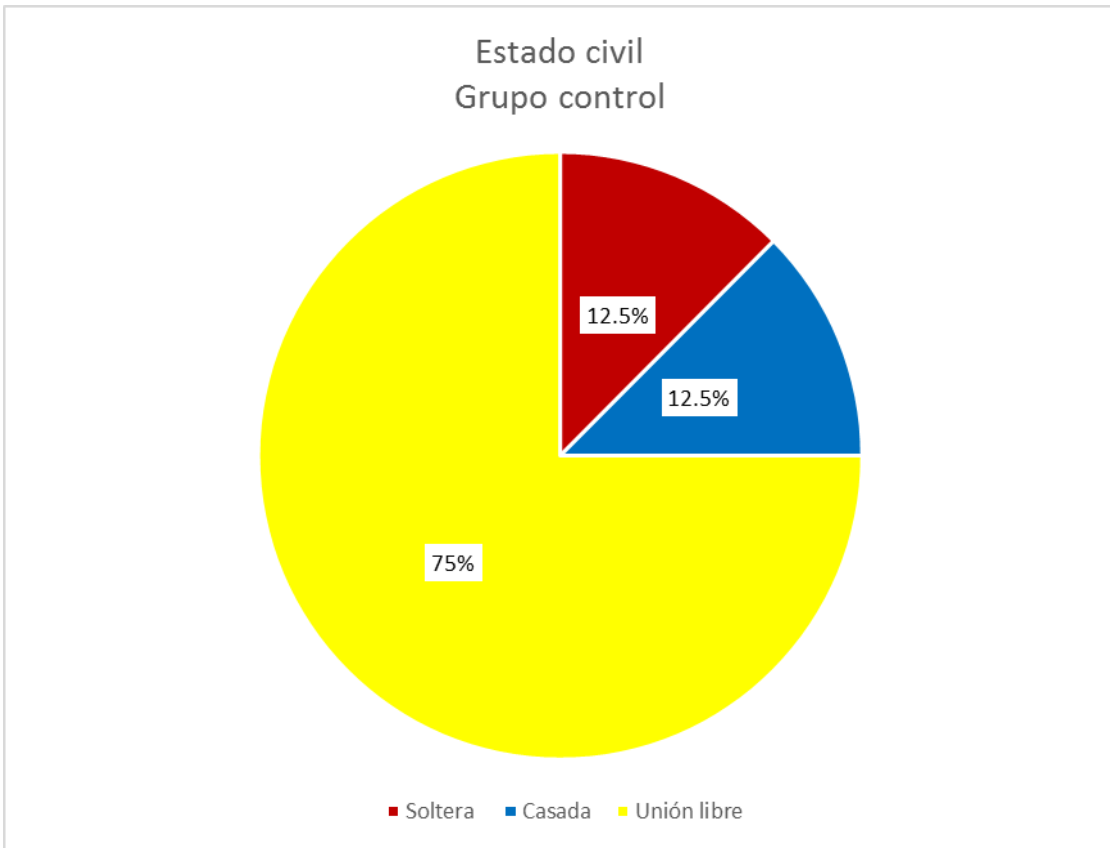
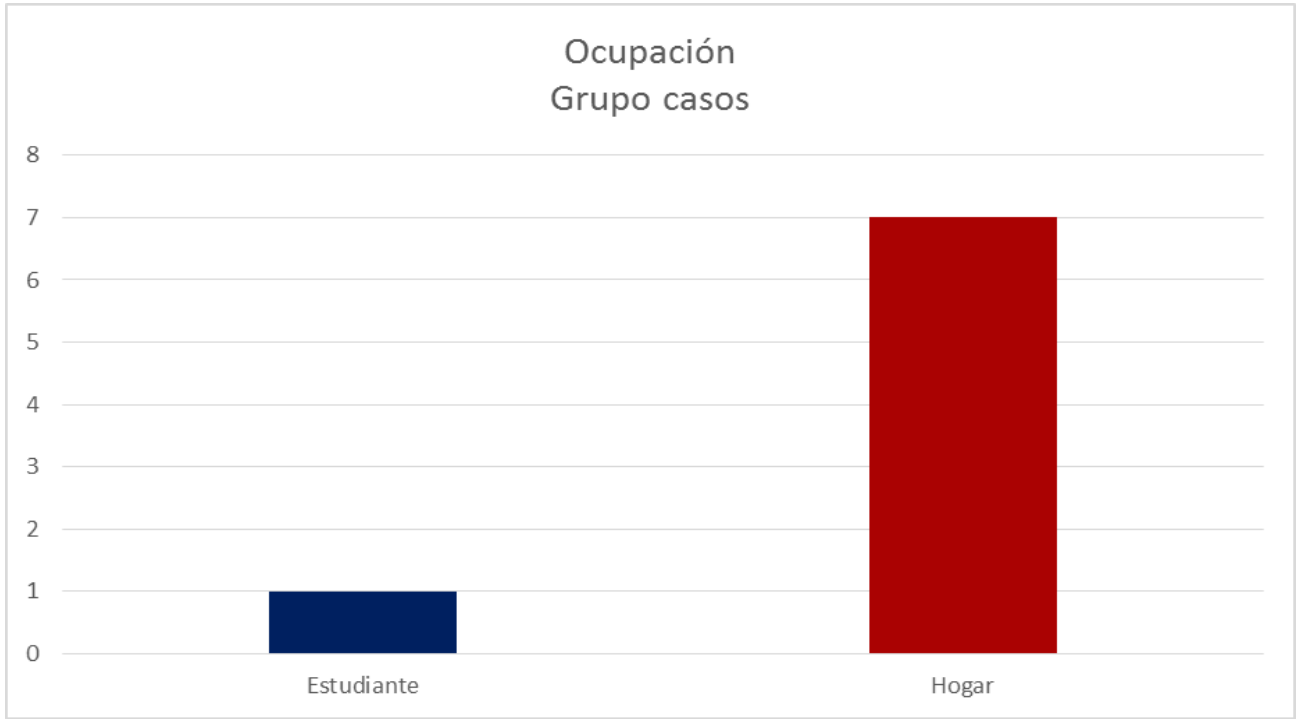


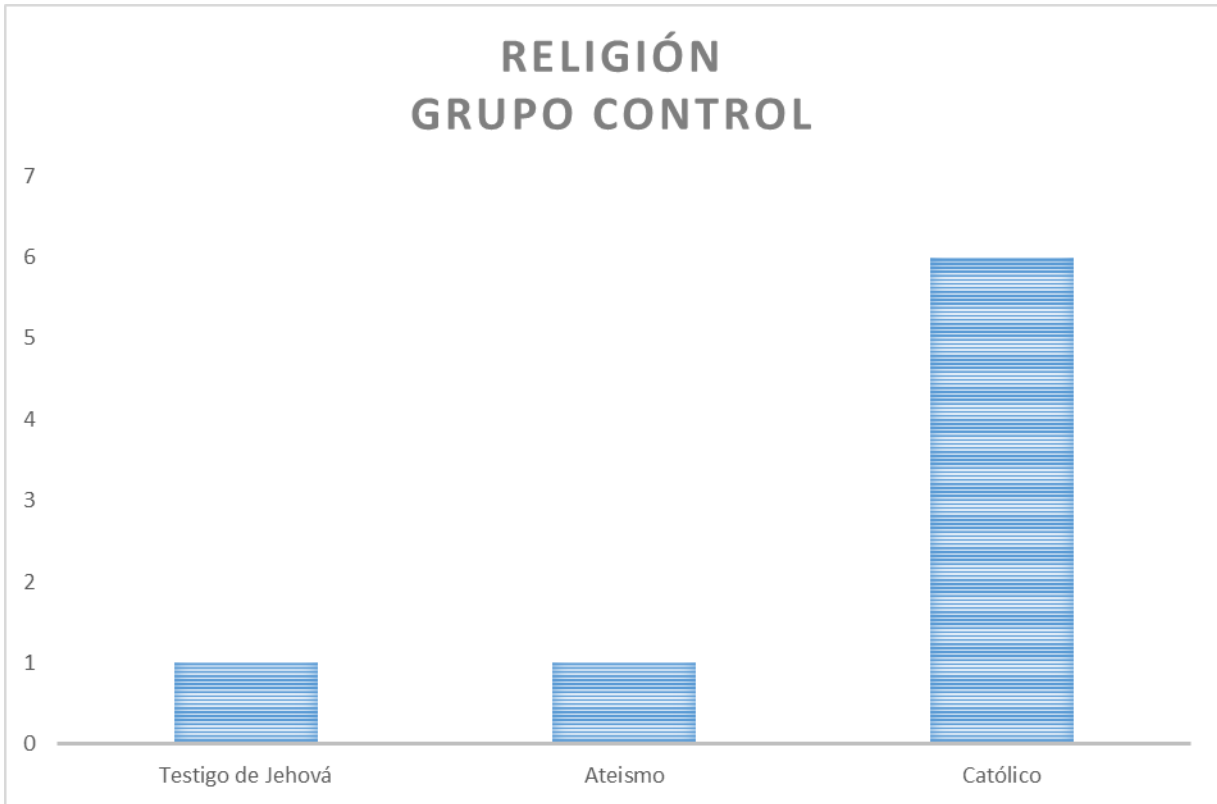
Lugar de residencia  
Grupo control y casos



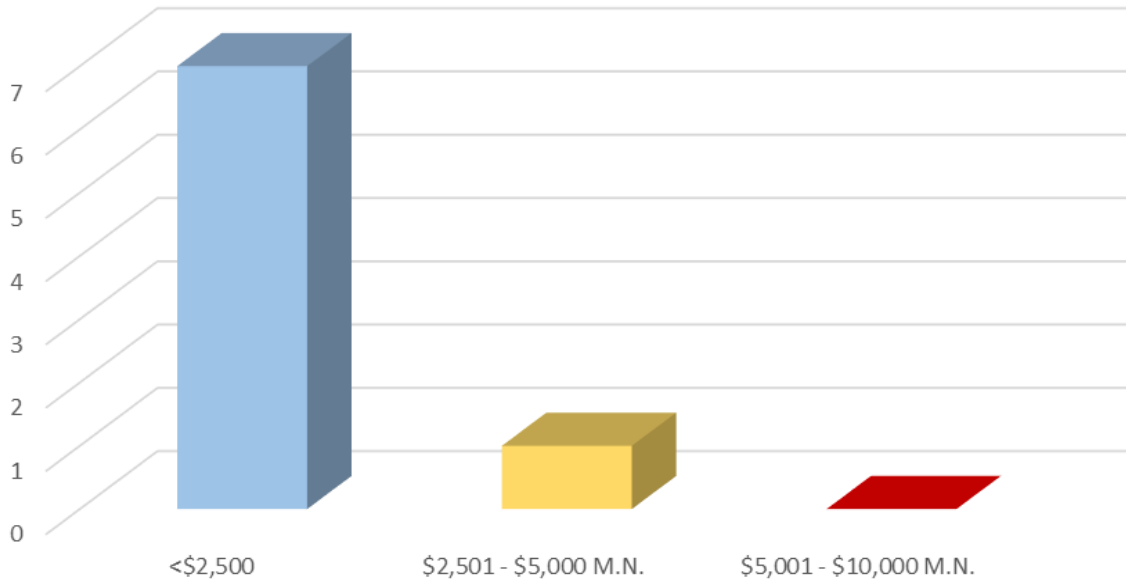
Ocupación  
Grupo control



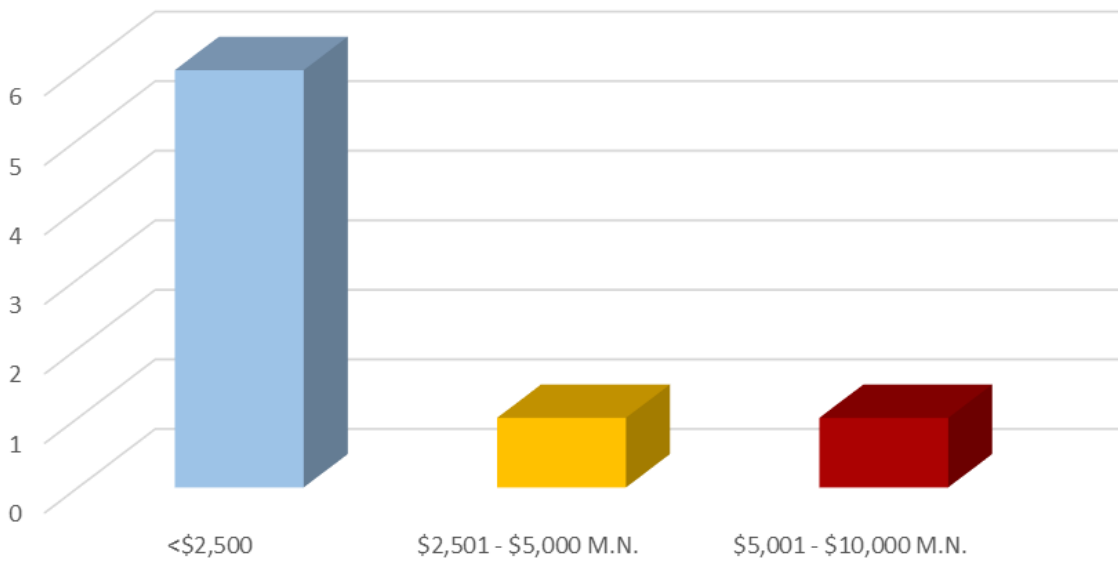




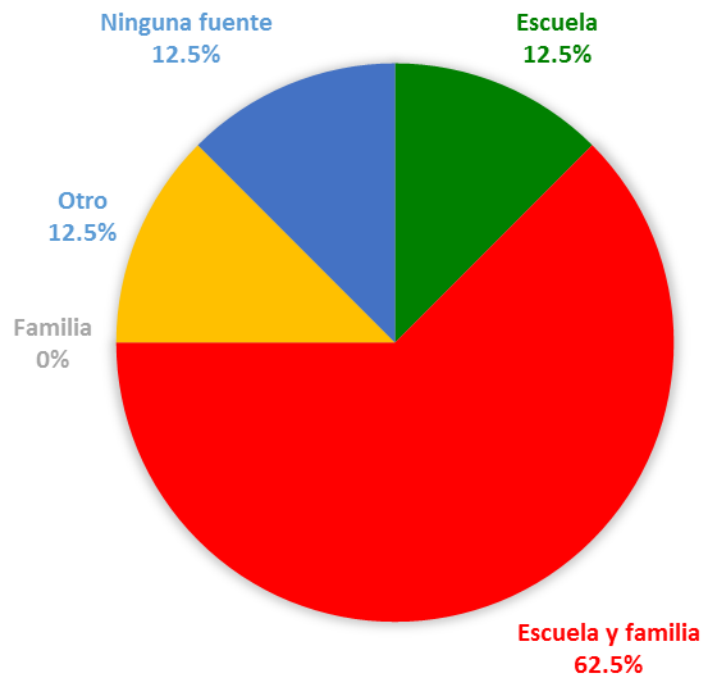
### Ingresos mensuales Grupo control



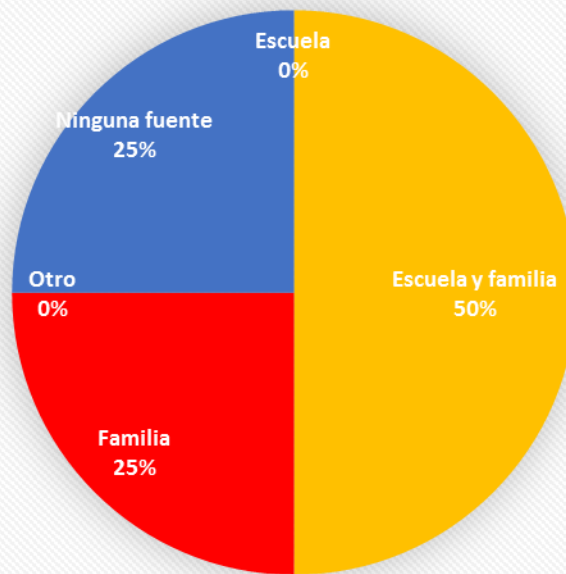
### Ingresos económicos mensuales Grupo control



## FUENTE DE EDUCACIÓN SEXUAL GRUPO CONTROL



## Fuente de educación sexual Grupo casos



■ Escuela ■ Escuela y familia ■ Familia ■ Otro ■ Ninguna fuente

## Discusión

Para la comunidad científica internacional, es bien conocido el hecho de la predisposición genética como factor de riesgo para el embarazo, es decir si algún familiar de primera línea padeció preeclampsia en algún embarazo, las probabilidades de presentar esta enfermedad aumentan considerablemente. El riesgo aumenta cuando la paciente cursó con un cuadro de preeclampsia en la gestación previa, lo cual sitúa su condición en un embarazo de alto riesgo y representa para los médicos tratantes un apego especial en las consultas de control prenatal, que definirán en gran medida una atención adecuada en caso de requerirlo, la educación para la salud en estas pacientes es fundamental y hacer de su conocimiento los signos de alarma, es en cada consulta una oportunidad que debe aprovecharse. Desde un punto de vista general, nos encontramos ante una población que padece preeclampsia con similitudes a la que ya es bien conocida en el entorno clínico. La diferencia en el intercurso sexual por semana coincide con una amplia línea de investigación de múltiples publicaciones, que intentan demostrar la importancia que desempeña la frecuencia con que las parejas tienen relaciones sexuales y su asociación inversa, la cual vería aumentado el riesgo de desarrollar preeclampsia. (36-38).

Otro punto de discusión está determinado con base en la expresión de HLA que se encuentra limitada a la gestación, se ha sostenido la hipótesis de que el HLA-G juega un rol importante en la tolerancia inmunológica hacia el feto a través de la madre. Previa publicaciones sostienen que una mayor concentración de HLA-Gs en la circulación materna está asociada a mayores tasas de embarazos sin complicaciones (39-44). También, en los procedimientos realizados de las fertilizaciones In Vitro, donde los embarazos que han tenido mayor éxito, son aquellos en los que se seleccionó el ovocito con las mayores mediciones de HLA-Gs. (45-46)

En nuestro estudio, contrario a lo que era esperado, no hubo diferencia estadística entre las mujeres con preeclampsia y los embarazos sanos. Es notable reconocer que este tipo de experimento ya ha demostrado ser reproducible en relación con las mediciones de HLA-G (47). En la mayoría de los estudios realizados alrededor del mundo, el HLA-Gs ha sido determinado a través de un kit comercial con la prueba

ELISA sHLA-G (Exbio Praha A.S., Vestec, Czech Republic) que basa su mecanismo en la captura del anticuerpo MEMG/9, capturando sHLA-G1/G5 asociado a la cadena  $\beta 2m$ , y detectando anticuerpos que reaccionan con la cadena  $\beta 2m$ . El estudio de Wu et. al., tuvo una asociación negativa del HLA-G, donde emplearon un kit comercial distinto para ELISA, este kit empleado contaba con límite mayor de detección, comparado con el Exbio kit. Esto pudo haber marcado una diferencia importante en los resultados obtenidos, mientras que no existe una explicación específica para la ausencia de asociación que reportó el estudio de Xhang et al., quien examinó niños con asma atópico.

En otro estudio realizado por Rizzo et al, quien intentó determinar sHLA-G1 y HLA-G5 a través de la realización dos pruebas distintas de ELISA: el primero que capturaba ambos sHLA-G1 y HLA-G5, el segundo solo tenía afinidad hacia HLA-G5 a través del anticuerpo monoclonal 5A6G7 (mAb) el cual es específico para HLA-G5/-G6 (40). Sorprendentemente, sus resultados demostraron que las mujeres con preeclampsia severa tenían significativamente niveles más altos de HLA-G5 que los embarazos normales. En dicho estudio, hubo una tendencia hacia la disminución en la expresión sHLA-G1 dentro del grupo de mujeres con preeclampsia severa (40).

Basados en recientes estudios, se formuló la idea de que en la población mexicana el HLA-G pudiera estar involucrado en pacientes que cursan con preeclampsia. Esta hipótesis no está totalmente comprobada, y aunque la muestra es pequeña, si existirá una fuerte influencia de los niveles de HLA-G en la patogénesis de preeclampsia, esta diferencia debería ser evidente, tal como en el caso de la leptina para la obesidad mórbida durante el segundo trimestre del embarazo y su papel como un posible predictor de preeclapsia (35). Los resultados de este trabajo son similares a los de Biyik (48), cuya entrega señala la relación con los bajos niveles séricos de HLA-G y el riesgo de presentar preeclampsia (49). Un punto sumamente importante a ser considerado es la irracional variabilidad de HLA-G sérico en cada trimestre (50) y la enorme interacción genética entre el hijo y la madre (51).

El rol que desempeña la genética en los efectos relacionados al HLA-G, pudiera ser más fuerte; por ejemplo, los polimorfismos existentes en los genes que codifican para

la proteína HLA-G han sido relacionados con problemas de infertilidad y también de preeclampsia. Varios reportes han descrito que las mutaciones del alelo 14 ins están relacionadas con una disminución directa de los niveles de HLA-Gs en el plasma (52-55), mientras que existen pocos reportes que determinen la inexistencia de dicha relación (56-57). Además, un estudio reciente revela la asociación significativa que existe entre el genotipo del HLA-G y la cantidad de HLA-Gs depositada en el plasma seminal (58).

Una limitación significativa para este estudio fue el precario número de participantes; este hecho pudiera reflejar la realidad clínica por la que atraviesa nuestro entorno médico en los hospitales de ginecología y obstetricia, donde los seguimientos de las pacientes con alto riesgo son perdidos de manera sencilla (59).



## Conclusiones

Es prudente mencionar que las concentraciones de HLA-Gs durante el embarazo, deben estar condicionados por una mezcla de diversos factores, aquellos que probablemente tengan una mayor repercusión son las células del sistema inmune de la madre y las células trofoblásticas placentarias.

Sin embargo, cuando se realiza un estudio y su enfoque es integral, las variables a estudiar son realmente amplias. Es así como los datos relacionados al entorno social de los pacientes, representan una ventana de acercamiento que intenta mirar desde otro ángulo e incita a una perspectiva integral. La multifactoriedad es bien argumentada y sostiene que el desarrollo de las enfermedades va más allá de los mecanismos celulares que se describen de forma aislada, urge ser considerada, apelando a la diversidad e individualidad de la población, escalando las estructuras sociales, ampliando su campo de estudio, el cual está basado en su origen, evolución y comportamiento. Pensamientos que arrojaran puntos de inflexión en el análisis, y pueden llegar a determinar, sustentar o cambiar conclusiones finales en el desarrollo de la investigación. Por esos motivos, los estudios que incluyen características sociales y ambientales, si bien aumentan el riesgo de sesgo; a la vez se ven compensados con una perspectiva ampliada del panorama que se procede a estudiar. Conforme el tiempo ha avanzado, los estudios que incluyen variables cualitativas, han aumentado y su aceptación mejorado.

Históricamente nuestro medio y sus similares en otras regiones del continente o el mundo, comparten una herencia en torno al modo en que fueron forjadas las bases económicas y sociales para su desarrollo como naciones independientes, haciendo referencia a los países clasificados como en vías de desarrollo. Puesto que las civilizaciones que primero se establecieron en dichos lugares, fueron sometidas a un nuevo y radical estilo de vida, desencadenando procesos que hoy día repercuten en la dinámica social. En el caso particular de México y América Latina una mezcla inimaginable de culturas, razas y costumbres es el resultado de dicha conquista que

fue impuesta hace ya casi cinco siglos. La consecuencia de tales eventos conlleva a un impacto social con repercusión directa en la salud pública de nuestro país.

En México la desigualdad social es alta y afecta todas las esferas que este rasgo comprende, en países desarrollados para hablar de estos sectores involucrados se refieren a las “minorías”, pero aquí es simple concluir que se trata de la mayoría. En la salud, el entorno es complejo, donde la discriminación racial es un factor altamente lesivo, puesto que sumado al lugar de residencia, educación, ocupación y nivel de ingresos impiden a este sector poblacional la cobertura de salud, desencadenando un inadecuado servicio que se ve alentado por las limitaciones para el acceso al conocimiento de la información y sobre todo en salud. A inicios de este siglo se estimó que dentro de América Latina y el Caribe; México junto a Guatemala y Perú constituyen los países con mayor población indígena de la región (60).

Por lo tanto, se puede asumir que las condicionantes como pobreza, bajo nivel educativo y el limitado acceso a los servicios de salud representan los ejes angulares que determinan la alta tasa de mortalidad general, materna e infantil para las poblaciones indígenas, y en consecuencia una menor esperanza de vida para ambos géneros (61). Sin embargo hay determinantes que no pueden cambiarse desde un solo enfoque, así como la perspectiva integral de estudio, el problema debería encausarse de la misma forma. Y asumir que el abordaje étnico en México aún es precario o incluso nulo, no cuenta con cifras certeras, y urge desarrollar estrategias que envuelvan este sector por nuestra evidente realidad social. Con ello pudiéramos establecer que la relación de las pacientes que presentan preeclampsia y su etnia está sustentada desde el enfoque ecosistémico, sin embargo no se excluye jamás, la posibilidad de explicar la etiología tomando como base los resultados que la genética y biología molecular pudieran arrojar, riesgo que este trabajo intentó correr, complementándose y pretendiendo ampliar la perspectiva general en torno a dicha enfermedad.

La referencia para 2012 hecha por el INEGI en nuestro país dicta que el ingreso mensual de las familias mexicana se encuentra con una media de 12, 708 pesos, en una utópica aspiración. De los cuales la mayoría se emplean para el consumo de

alimentos, alcohol y cigarros. Una estimación media para el país, alejada de la realidad, calculando el salario mínimo establecido por el gobierno durante el periodo cuando se realizó el estudio, apenas se acerca a una sexta parte de lo establecido por el INEGI y tomando en cuenta que los ingresos salariales son mucho más bajos para zonas rurales, donde habita la mayor parte de la población indígena de nuestro país. Lo cual lleva a fundamentar las hipótesis que sostienen que la desigualdad social, incluida la económica juega un papel fundamental para el buen desarrollo de la salud.

En la aspiración pretenciosa de poder explicar eventos complejos con elementos limitados en capacidad y cantidad, el individuo corre ese riesgo de aspirar a volar sin alas con que despegar. Sin embargo en el esfuerzo conlleva la recompensa; no todo sufragio en la ciencia es menospreciado ni tirado al olvido. Un error puede ser crucial para el desenlace de la posterior conclusión de la investigación realizada. La dinámica de la ciencia puede llegar a ser injusta para el investigador y la comunidad.

Sin embargo no es una excusa, un método para evadir. La historia demuestra como la ciencia es un elemento variable, vertiginoso, pero fundamental. En los albores de la primera mitad del siglo pasado las ciencias exactas como la física y matemáticas constituían el eje central donde el mayor número de científicos empleaba su tiempo y prestigio. El entorno, conforme al tiempo avanzaba, ineludiblemente cambió, y nuevos hechos marcaron las ciencias biológicas. Así fue como Rosalind Franklin, James Watson y Francis Crick describieron en 1953 la estructura del ADN, hecho sin precedentes que “revolucionaria” el rumbo de las ciencias biológicas, y el modo de entender la vida. Por lo tanto la segunda mitad del siglo XX cambiaría de manera radical, ahora la comunidad científica mostraría su enorme interés hacia un campo relegado tiempo atrás, y con ello el surgimiento de nuevas ramas auxiliares para el desarrollo. En consecuencia una serie de nuevos descubrimientos modificaron la perspectiva del funcionamiento de la unidad fundamental de los organismos vivos en la tierra, la célula.

Tales eventos condujeron a determinar que a partir de un diccionario de letras específicas, era posible el funcionamiento celular, con la producción necesaria de proteínas. Por tanto en 1958 Francis Crick estableció en un juego de palabras el

“dogma central de la biología molecular”, la primicia explicaba que del ADN celular es transcrito en ARN, para posteriormente ser traducido en una proteína específica, señalando que en sentido no meramente estricto, este evento no era posible ser realizado de forma inversa a partir del producto final, la proteína. Idea que persistió durante un largo periodo, hasta que en 1970 en un publicado de la revista Nature, el científico se retractaba y reestablecía que dicha dirección del evento no era del todo unilateral, y este procedimiento fundamental de la biología, podría ser realizado a partir de varios puntos que incluía el proceso (62). Derivando en una ola de controversias e incertidumbre, ¿era acaso posible que una serie de eventos pudieran cambiar todo el sentido hasta ese entonces entendido como verdad?

Es importante resaltar que para demostrar tal argumento del científico inglés, fueron necesarias publicaciones y tiempo de experimentación. Entre los hechos que probablemente empujaron a rediseñar el “dogma” es posible mencionar:

En 1970 los científicos Howard Temin y David Baltimore, lograron demostrar a través de experimentación ardua y tenaz, el método a través del cual el Virus del Sarcoma de Rous cuyo material genético meramente ARN, podía infectar y reproducirse. Desde la teoría de los “provirus” de Temin, hasta la demostración experimental que ambos expusieron por separado, cuando marcando radioactivamente sondas de ARN viral e hibridándolas con AND purificado de células infectadas y no infectadas, el ARN viral mostraba total afinidad y mayor índice de hibridación con el ADN de cuyas células previamente habían sido expuestas al virus. Así mismo, demostraron que era posible infectar células a partir de la transfección de material genético purificado de las células ya infectadas, con la consecuente producción de viriones, finalmente decidieron nombrar “transcriptasa inversa” a la enzima responsable de convertir ARN en ADN para su posterior adhesión al genoma de la célula. Hecho que les valió el premio Nobel de Fisiología de 1975 y el cuestionamiento del dogma central de la biología molecular (63).

Otro evento de alta trascendencia, fue el descubrimiento de los llamados “priones”. Que bien llevaron a explicar el conjunto de enfermedades neurodegenerativas llamadas encefalopatías espongiformes subagudas. Desde el comienzo para su

entendimiento, con el “scrapie” y la enfermedad de las vacas locas que golpeó duramente la economía de ganaderos ingleses, el “kuru” y su comportamiento de orden antropológico atribuido a los “virus no convencionales” descritos por Gajdusek y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob forjaron las bases que sirvieron de antecedente para posteriores científicos, en la difícil carrera de encontrar respuestas. De todos, el más destacado Pruisner y sus acertadas conclusiones que determinaron el agente causal de tales enfermedades neurodegenerativas, una proteína, PrPc, con la capacidad de ser infectiva, en efecto una proteína, carente de material genético necesario para copiar y reproducir, resistente a la acción de enzimas y demás elementos que degradan el ADN, pero no inmune a proteasas y otros compuestos químicos que desnaturalizan proteínas, cuyo efecto era preciso al disminuir por completo su infectividad. De suma importancia resaltar la ausencia de anticuerpos específicos contra el prion. A esta irreverencia para la ciencia, llevó tiempo aceptar y demostrar que era posible que una proteína tuviera la capacidad infectiva, a través de un proceso estocástico. Finalmente este esfuerzo condujo a dos premios nobel el primero a Gajdusek y el segundo a Pruisner, quien fue severamente criticado por sus afirmaciones, sin embargo el tiempo le confirió justicia (64).

La dinámica de la ciencia es un hecho, incorpora nuevos conceptos, se vale de los previos para validar a los recientes o simplemente cambia de sentido, incorporando conocimientos y teorías. Tarda tiempo en hacerse justicia a personajes que pudieran decirse avanzaron muy rápido para su época. Así corrientes estrictas de la ciencia pueden verse obsoletas, explotando un camino que se cree pudiera arrojar respuestas, sin embargo, al agotar todas las oportunidades que ofrece tal sendero, es cuando se percatan que dicha vereda no era la correcta y abre la posibilidad a aquellos que se arriesgaron a explorar nuevas rutas, y tal vez lleguen las respuestas, aquellas que el científico está buscando siempre. Esa variación que posee la ciencia, fue descrita por el físico y filósofo Thomas Kuhn, que con sus “paradigmas”, revolucionó la mitad del siglo pasado, haciendo entender que todas las corrientes científicas necesitan ser estudiadas y experimentadas, valerse de todos los elementos de conocimientos producidos hasta el momento para hacer conclusiones acerca de su veracidad. El camino es largo pues lo que hoy representa un “dogma” pudiera resultar

obsoleto en un futuro, así como lo que en un pasado fue verdad hoy resulta falso, pero eso forjó el método para llegar al conocimiento que poseemos ahora, como los ejemplos previamente expuestos. Así resulta sabio guardar respeto y cautela (65).

Por lo tanto, no resulta lamentable que los resultados obtenidos por este trabajo fueran distintos a lo esperado. Más aún, forjan el largo camino que un científico debe recorrer y sufrir durante su aspiración a encontrar respuestas a los problemas que a su entorno aquejan. Resulta necesario encontrar esos obstáculos, que moldean de alguna manera. Y es menester conjeturar que no siempre habrá de entenderse una respuesta como positiva, porque en su entorno de falsedad expone el camino que no debe recorrerse, alertando a otros que quisieran incidir en el mismo. Por ello, su importancia en compartir todo hecho científico que así lo merezca.

## Recomendaciones

Después de evaluar detalladamente desde un enfoque integral al trastorno que aqueja a gran parte de la población con factores de riesgo, llamado preeclampsia, permite al investigador una condición oportunista para que con base en los conocimientos adquiridos y la perspectiva provista por el presente estudio, enunciar ciertas recomendaciones.

La primera de ellas, consiste en hacer un llamado más a las autoridades en salubridad que tienen a su cargo el rol de educación para la salud. Un problema de gran dimensión, que sin duda debido a nuestra condición social, se vuelve cada día más complejo de encausar. Añadiendo gran cantidad de factores que dificultan el adecuado plan para resolver los problemas de salud pública que el país vive, asumiendo que no es un trabajo para ser realizado por una sola vertiente, pero sí por un equipo transdisciplinario, aludiendo a que la diversificación y especialización vuelven a un personaje altamente capacitado en un campo de menor acción, disminuyendo el riesgo de cometer errores en su área, pero ampliándolo en campos no concernientes a su especialidad. Hecho que debería jugar un rol más importante en la conjunción de especialidades médicas, y la dinámica intrahospitalaria, cuyo único fin es el adecuado tratamiento y recuperación del paciente.

Segundo, es sumamente importante entender la trascendencia de la prevención, un hecho que va ligado al primer punto previamente expuesto. Puesto que para poder hacer prevención en salud es fundamental contar con un nivel de conciencia prudente, pero tal hecho es solamente posible, cuando el nivel educativo de la población que se pretende integrar a planes en prevención de enfermedades, tiene un nivel educativo que le permite entender más allá de las necesidades básicas expuestas por Maslow, es decir cuando se han cubierto otros menesteres fundamentales de la supervivencia. Y puesto que aún en nuestros días ese entorno se ve un tanto distante, es difícil hacer entender a la población de mayor riesgo que su conducta es perjudicial y están siendo sobre expuestos a factores que pueden ser prevenibles. Aceptando claramente que hay ciertos casos donde la genética es dictatorial y en aquellos, concientizar acerca de la necesidad que representa la atención médica es el único medio, sin embargo gran

parte de los problemas en cuestión de salud pública son prevenibles, abordando ciertos puntos fundamentales para el desarrollo de enfermedades. Y el caso de la preeclampsia no es la excepción. Refiriéndose específicamente a la obesidad, que predispone a un amplio número de enfermedades, la inadecuada implementación de los programas de planificación familiar y educación sexual, con su evidente fracaso demostrado en el aumento exponencial del número de embarazos de mujeres entre los 12 a 18 años de edad, así como los embarazos en edad mayor a la recomendada que también significan un fallo. Abordando solamente dos puntos fundamentales, y que tal vez no recaigan en su totalidad sobre los hombros del personal de salud, sino también dentro de la educación escolar y del hogar.

En relación a la educación sexual, que es precaria, más aún en comunidades alejadas y exiguas del país, de donde proviene un número considerable de pacientes con preeclampsia, sería importante implementar aquellos programas de planificación familiar que en la década de los noventa tuvieron auge y se impulsaron de manera impetuosa, no sería del todo errado hacer uso del conocimiento, para explicar a las mujeres el contexto general de la enfermedad, tema central de este trabajo. Y comenzar a adecuando acerca de la importancia del intercurso sexual con la pareja que se pretende procrear, ya que pudiera ser prudente considerarlo como un factor esencial y con base en los estudios, tal vez merezca ser tomado en cuenta.

Finalmente cada esfuerzo que pretenda realizarse, sólo podrá ver su fruto cuando todos los círculos envueltos en el problema, tengan la disposición de dirigirse en la misma dirección. Es cuestión de mucho trabajo, pero cuidado, no solo del personal de salud, sino de todos los grupos involucrados en el avance y progreso de una sociedad, que merecen un oportunidad para demostrar que es posible cambiar muchos hechos a pesar de su complejidad, sin embargo existe la confianza plena en que la carencia de oportunidades ha sido la mayor limitante, son momentos para poder encausar todo ese potencial, del que todos somos poseedores, a una columna de fuerza, trabajo y lealtad que harán posible el anhelo de este país, ese del que cada ciudadano comprometido con su sociedad lo levanta día con día.



## Bibliografía

1. Bell, M J. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2010 September; 39(5): 510–518.
2. Sinclair, EB.; Johnston, G. *Practical midwifery: Comprising an account of 13,748 deliveries which occurred in the Dublin Lying-in Hospital, during a period of seven years, commencing November, 1847.* Dublin, Ireland: The University Press; 1858.
3. Velasco-Murillo V, Navarrete-Hernandez E. Maternal mortality in the IMSS: an analysis from the perspective of mortality and lethality. *Cir Cir* 2006; 74(1):21-6.
4. Mar-Ibañez A. Epidemiología de la preeclampsia-eclampsia en México. *Epidemiología* 2001;18(16):1-2.
5. Velasco-Murillo V, Pozos CJL, Cardona PJA. Prevención y tratamiento de la preeclampsia-preeclampsia. De la teoría a la práctica. *Rev Med IMSS* 2000;38(2):139-47.
6. Gaber LW, Spargo BH, Lindheimer MD. Renal pathology in preeclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8(2):443-68.
7. Barton JR, O'brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(5):979-83.
8. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(5 Pt 1):1408-12.
9. Sibai BM, Sarinoglu C, Mercer BM. Eclampsia. VII. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(6 Pt 1):1757-61.
10. Paller MS. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(2):314-21.
11. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee KY, Goncalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth

- factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1541-7.
12. van BE, Peeters LL. Pathogenesis of preeclampsia: a comprehensive model. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53(4):233-9.
  13. Hayashi M, Ohkura T, Inaba N. Elevation of serum macrophage colony-stimulating factor before the clinical manifestations of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(5):1356-60.
  14. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1-S22.
  15. Garovic VD. Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2000;75(10):1071-6.
  16. González AL, Ulloa GG, Alpuche G, Romero Arauz JF. [Risk factors for preeclampsia. Multivariate analysis]. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:357-62.
  17. Magee LA, Ornstein MP, von DP. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318(7194):1332-6.
  18. Romero Arauz JF, Lara González AL, Izquierdo PC. [Conservative management in severe preeclampsia]. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:51-4.
  19. Steinborn A, Rebmann V, Scharf A, Sohn C, Grosse-Wilde H. Soluble HLA-DR levels in the maternal circulation of normal and pathologic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):473-9.
  20. Muñoz-Suano A, Hamilton AB, Betz AG. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev* 2011;241(1):20-38.
  21. Sado T, Naruse K, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Tanase Y, et al. Inflammatory pattern recognition receptors and their ligands: factors contributing to the pathogenesis of preeclampsia. *Inflamm Res* 2011;60(6):509-20.
  22. Blanchard N, Shastri N. Coping with loss of perfection in the MHC class I peptide repertoire. *Curr Opin Immunol* 2008;20(1):82-8.
  23. Rocha N, Neefjes J. MHC class II molecules on the move for successful antigen presentation. *EMBO J* 2008;27(1):1-5.

24. Koch CA, Platt JL. T cell recognition and immunity in the fetus and mother. *Cell Immunol* 2007;248(1):12-7.
25. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. preeclampsia. *Lancet* 2005;365(9461):785-99.
26. Tilburgs T, Scherjon SA, Claas FH. Major histocompatibility complex (MHC)-mediated immune regulation of decidual leukocytes at the fetal-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2010;85(1):58-62.
27. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007;76(1-2):30-9.
28. Rebmann V, Ronin-Walknowska E, Sipak-Szmigiel O, Miklaszewicz A, Czajkowska E, Grosse-Wilde H. Soluble HLA-DR and soluble CD95 ligand levels in pregnant women with antiphospholipid syndromes. *Tissue Antigens* 2003;62(6):536-41.
29. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(5):1359-75.
30. Dekker GA, Sibai BM. The immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23(1):24-33.
31. Feeney JG, Scott JS. preeclampsia and changed paternity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980;11(1):35-8.
32. Robillard PY, Hulseley TC, Alexander GR, Keenan A, de CF, Papiernik E. Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae. *J Reprod Immunol* 1993;24(1):1-12.
33. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000;151(1):57-62.
34. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD, et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol* 2003;157(12):1108-1114.
35. Mendieta Zerón H, García Solorio VJ, Nava Díaz PM, et al. Hyperleptinemia as a prognostic factor for preeclampsia: a cohort study. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2012;55:165–171.

36. Saftlas AF, Rubenstein L, Prater K, et al. Cumulative exposure to paternal seminal fluid prior to conception and subsequent risk of preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2014;101-102:104–110.
37. Olayemi O, Strobino D, Aimakhu C, et al. Influence of duration of sexual cohabitation on the risk of hypertension in nulliparous parturients in Ibadan: A cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50:40–4.
38. Kho EM, McCowan LME, North RA, et al. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J Reprod Immunol* 2009;82:66–73.
39. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1541–7.
40. Rizzo R, Andersen AS, Lassen MR, et al. Soluble human leukocyte antigen-G isoforms in maternal plasma in early and late pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2009;62:320–38.
41. Yie S, Li L, Li Y, Librach C. HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:525–9.
42. Steinborn A, Varkonyi T, Scharf A, et al. Early detection of decreased soluble HLA-G levels in the maternal circulation predicts the occurrence of preeclampsia and intrauterine growth retardation during further course of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2007;57:277–86.
43. Yie S, Taylor RN, Librach C. Low plasma HLA-G protein concentrations in early gestation indicate the development of preeclampsia later in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:204–8.
44. Hackmon R, Koifman A, Hyodo H, et al. Reduced third-trimester levels of soluble human leukocyte antigen G protein in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:255.e1–5.
45. Vercammen MJ, Verloes A, Van de Velde H, Haentjens P. Accuracy of soluble human leukocyte antigen-G for predicting pregnancy among women undergoing infertility treatment: meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14:209–218.

46. Kotze D, Kruger TF, Lombard C, et al. The effect of the biochemical marker soluble human leukocyte antigen G on pregnancy outcome in assisted reproductive technology--a multicenter study. *Fertil Steril* 2013;100:1303–9.
47. Rudstein-Svetlicky N, Loewenthal R, Horejsi V, et al. HLA-G levels in serum and plasma. *Tissue Antigens* 69 Suppl 2007;1:140–142.
48. Bıyık I. Maternal serum soluble HLA-G in complicated pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:381-4.
49. O'Brien M, McCarthy T, Jenkins D, et al. Altered HLA-G transcription in pre-eclampsia is associated with allele specific inheritance: possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the disease. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58:1943-9.
50. Darmochwal-Kolarz D, Kolarz B, Rolinski J, et al. The concentrations of soluble HLA-G protein are elevated during mid-gestation and decreased in pre-eclampsia. *Folia Histochem Cytobiol.* 2012;50:286-91.
51. Dahl M, Klitkou L, Christiansen OB, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-G during pregnancy part II: associations between maternal and fetal HLA-G genotypes and soluble HLA-G. *Hum Immunol.* 2015;76:260-71.
52. Hviid TVF, Rizzo R, Melchiorri L, et al. Polymorphism in the 5' upstream regulatory and 3' untranslated regions of the. *Hum Immunol* 2006;67:53–62.
53. Rizzo R, Hviid TVF, Govoni M, et al. HLA-G genotype and HLA-G expression in systemic lupus erythematosus: HLA-G as a putative susceptibility gene in systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 2008; 71:520–9.
54. Twito T, Joseph J, Mociornita A, et al. The 14-bp deletion in the HLA-G gene indicates a low risk for acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:778–82.
55. Chen X-Y, Yan W-H, Lin A, et al. The 14 bp deletion polymorphisms in HLA-G gene play an important role in the expression of soluble HLA-G in plasma. *Tissue Antigens* 2008;72:335–41.
56. Wu F-X, Wu L-J, Luo X-Y, et al. Lack of association between HLA-G 14-bp polymorphism and systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population. *Lupus* 2009;18:1259–66.

57. Zheng X-Q, Li C-C, Xu D-P, et al. Analysis of the plasma soluble human leukocyte antigen-G and interleukin-10 levels in childhood atopic asthma. *Hum Immunol* 2010;71:982–7.
58. Dahl M, Perin TL, Djuriscic S, et al. Soluble human leukocyte antigen-G in seminal plasma is associated with HLA-G genotype: possible implications for fertility success. *Am J Reprod Immunol* 2014;72:89–105.
59. Dahl M, Djuriscic S, Hviid TVF. The many faces of human leukocyte antigen-G: relevance to the fate of pregnancy. *J Immunol Res* 2014:591489.
60. Torres Cristina. *La equidad en materia de salud vista con enfoque étnico. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2001; 10:3.
61. Enhancing health care equity with Indigenous populations: evidence-based strategies from an ethnographic study, Browne et al. *BMC Health Services Research* 2016; 16: 544.
62. Crick F. H. C., Central dogma of Molecular Biology, *Nature* 1970; 227: 561-563
63. Aranda Anzaldo A (2011). *En la frontera de la vida los virus*. (3a ed., p. 120-123). México: FCE
64. Aranda Anzaldo A. Los priones materia Nobel. *CIENCIA ergo-sum* 1998; 5: 10-16
65. Kuhn, Thomas S. *La estructura de las revoluciones científicas*. 4ª ed., FCE, México, 2013.

## Anexos

### Anexo 1

#### Cuestionario

Folio: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Fecha de aplicación: \_\_\_\_\_ Grupo de estudio: \_\_\_\_\_

**OBJETIVO:** Desarrollar un tratamiento clínico de tolerancia inmunológica durante el embarazo que evite la evolución de preeclampsia en mujeres susceptibles.

**INSTRUCCIONES:** Por favor conteste las siguientes preguntas encerrando la respuesta más apropiada o escriba lo que se le solicita.

#### 1.- Tipo de localidad en la que vive actualmente:

- a) Urbana      b) Semiurbana      c) Rural

#### 2.- Grado de estudios:

- a) Sin estudios      b) Primaria      c) Secundaria      d) Nivel medio superior      e) Nivel Superior      f) Posgrado

#### 3.- Ocupación:

- a) Profesionista      b) Estudiante      c) Empleada      d) Ama de casa      e) Otro \_\_\_\_\_

#### 4.- Estado civil:

- a) Soltera      b) Casada      c) Unión libre      d) Viuda      e) Divorciada/Separada

#### 5.- Religión que practica actualmente:

- a) Católica      b) Evangélica      c) Testigo de Jehová      d) Ninguna      e) Otro \_\_\_\_\_

#### 6.- ¿Con quién vive actualmente? (puede marcar más de uno)

- a) Sola      b) Esposo      c) Padre      d) Madre      e) Hijos      f) Otro \_\_\_\_\_

#### 7.- ¿Cuánto es el ingreso familiar por mes?

- a) 2500 o menos      b) Entre 2501 y 5000      c) Entre 5001 –10000      d) Más de 10000

#### 8.- ¿Cuál fue su fuente de educación sexual?

- a) Familia      b) Escuela      c) Familia y Escuela      d) Ninguno      e) Otro \_\_\_\_\_

**9.-Tiempo de cohabitación sexual con la pareja actual:** \_\_\_\_\_

**10.-Frecuencia de intercurso sexual**

a) Menos de dos veces por mes      b) Menos de dos veces por semana      c) Dos veces o más por semana

**11.- ¿Toma aspirina?**

a) Sí      b) No

**12.- ¿Controla la fecundidad con algún método?**

a) Sí      b) No

**13.- Si la respuesta anterior es positiva, ¿cuál método usa?**

\_\_\_\_\_



## *Anexo 2*

### *Carta de consentimiento informado*

Título del Estudio: Prevención individualizada de preeclampsia

#### Antecedentes:

Usted como paciente ha sido invitada a tomar parte en el estudio de investigación titulado "Prevención individualizada de Preeclampsia". Antes de que decida participar en este estudio es importante entender la razón por la cual la investigación se está realizando y que involucrará. Por favor tome su tiempo para leer la siguiente información cuidadosamente. Pregunte al investigador si algo no es claro o si necesita más información.

El propósito de este estudio es: tratar de eliminar la probabilidad de preeclampsia durante el embarazo.

Procedimiento del estudio: Toma de una muestra de sangre periférica

Tiempo esperado de compromiso con este estudio: 2 meses

Explicación del procedimiento: A usted como participante, se le tomará una muestra de sangre venosa, misma que servirá para determinar en nuestro laboratorio una posible causa de su enfermedad (grupo casos) o en su caso la susceptibilidad/riesgo (grupo control) para desarrollar la enfermedad.

#### Riesgos:

Los riesgos de este estudio son mínimos. Los riesgos son similares a aquellos que se experimentan en cualquier otra prueba sanguínea.

Los temas en el cuestionario pueden resultar incómodos, por lo que puede rechazar el responder cualquiera o todas las preguntas, como así puede terminar su participación en cualquier tiempo de su elección.

#### Beneficios

Se proveerán los resultados de varios de los estudio clínicos sin costo alguno que pueden ayudar a tener más información acerca de su estado de salud.

#### Procedimientos alternativos:

Si usted no desea tomar parte de este estudio, puede elegir dejar las respuestas en blanco.

#### Confidencialidad

Todas las respuestas y datos recabados en este estudio serán anónimos

Se hará todo el esfuerzo posible por parte del investigador para preservar la confidencialidad de los datos incluyendo los siguientes:

Se asignarán códigos para los participantes que serán usados en todos los documentos y notas del investigador.

Notas, transcripciones de entrevistas, y otra información que identifique al participante se mantendrá en un archivo bajo resguardo del investigador.

Cuando los datos ya no sean necesarios para los propósitos de esta investigación serán destruidos.

El investigador y los miembros del comité de ética e investigación revisarán los datos recolectados. La información de esta investigación será usada solamente para el propósito de este estudio y cualquier publicación que sea resultado de esta investigación. En cualquier publicación los participantes que tomaron parte de este estudio no serán identificados y su anonimato se mantendrá.

Cada participante tendrá la oportunidad de obtener una copia de la transcripción de la entrevista. Los participantes deben de solicitar esta copia al investigador de así desearlo.

Los datos de los participantes son confidenciales excepto en los casos cuando el investigador esté legalmente obligado a reportar algún incidente específico.

Participación Voluntaria:

La participación es voluntaria. Es su decisión el tomar parte o no en este proyecto de investigación. Si usted decide participar se le pedirá firmar la carta de consentimiento informado. Usted es libre de abandonar el estudio en cualquier momento sin dar razones o motivos. Es libre de no responder la pregunta o preguntas de su elección. Esto no afectara la relación que tiene con el investigador.

Riesgos Imprevisibles:

Pueden existir riesgos no anticipados, sin embargo se hará el mayor esfuerzo para minimizar cualquier riesgo.

Costos:

No existen costos por su participación en este estudio

Compensación:

No existe compensación monetaria por su participación en este estudio

Consentimiento:

Firmando esta carta de consentimiento confirmo que he leído y entendido la información que aquí se presenta, además de que he tenido la oportunidad de preguntar cualquier duda. Por medio de este conducto declaro que entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento sin dar razón alguna y sin ningún costo. Entiendo que recibiré una copia de esta carta de consentimiento informado solicitándola en caso de así requerirlo y que voluntariamente estoy de acuerdo a tomar parte de este estudio.

Firma \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_