

Inmunología, inflamación y preeclampsia

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil, Carlos Briceño-Pérez**, Duly Torres-Cepeda**

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una complicación asociada al embarazo que es detectada en la segunda mitad del mismo, pero la mayoría de los casos se inician durante las primeras fases. Histológicamente está caracterizado por alteración de la invasión trofoblástica, vasculitis, trombosis e isquemia de la placenta. Estos hallazgos también pueden ser observados en otras complicaciones obstétricas como aborto espontáneo recurrente, restricción del crecimiento fetal, desprendimiento prematuro de placenta y muerte fetal. Aparentemente, entidades clínicas dispares, pueden tener una etiología común en la respuesta inmune, que incluye inflamación subclínica local del lecho placentario y sistémica (en la preeclampsia) en la circulación materna. La preeclampsia es difícil de detectar en su forma temprana y algunos predictores que pueden ser utilizados para identificar a las mujeres en riesgo, serían de utilidad para los clínicos.

La preeclampsia sólo ocurre durante el embarazo, una situación fisiológica donde células alogénicas de dos individuos diferentes se ponen en contacto directo. Más aún, el desarrollo de la enfermedad es dependiente sólo de la presencia de la placenta y no del feto, ya que la enfermedad es descrita frecuentemente en la mola hidatiforme completa donde el feto no está presente. Varios estudios epidemiológicos han dado su aporte para ampliar la visión de los factores inmunológicos que contribuyen a la patogénesis de

esta enfermedad (1-4). Sin embargo, los mecanismos moleculares y biológicos subyacentes en esta alteración de la adaptación inmunológica materna, aún son desconocidos.

Durante el embarazo se espera que tanto el sistema inmune (SI) de la madre como el del feto reconozcan la presencia de células alogénicas del otro. Sin embargo, la aceptación del aloinjerto fetal por la madre es diferente al rechazo típico observado en el injerto de órganos. Si la analogía del trasplante se extiende más allá, se esperaría que el SI materno reaccione tanto con especificidad como con memoria a genes paternos particulares presentes en la placenta. Por lo tanto, se deben considerar los posibles factores inmunológicos de la preeclampsia en dos grandes términos: como el SI de la madre permite una relación simbiótica con la unidad fetoplacentaria y si esta simbiosis puede estar alterada en una forma específica en la preeclampsia.

Inmunidad innata y adquirida

Las respuestas inflamatorias innatas aparecen antes que las respuestas inmunes adquiridas. El sistema innato responde rápidamente a los estímulos y es relativamente inespecífico, mientras que el sistema adquirido se desarrolla más lentamente pero tiene una forma precisa de acción con su respuesta específica a los antígenos y “memoria” inmunológica. El SI innato puede interactuar con el SI adaptativo pero no se necesita de esta interacción para su función, mientras que el sistema adaptativo no puede funcionar sin las señales del sistema innato. Una respuesta inflamatoria sistémica no necesariamente es generada por un estímulo antigénico. En el embarazo, es casi seguro que ésta no se produce por la estimulación antigénica por parte del feto genéticamente diferente (5).

* Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Maracaibo. Estado Zulia.

** Departamento de Ginecología y Obstetricia. Unidad Docente Hospital Chiquinquirá. Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia.

El SI adaptativo tiene la capacidad de distinguir entre los tejidos propios y no propios y responder a antígenos propios y extraños, como en las enfermedades autoinmunes. El SI innato reacciona más ampliamente a señales de “peligro”, usando una amplia gama de receptores con patrones de reconocimiento que se transforman para responder de diferentes formas. Estas señales pueden ser externas (de patógenos) o internas (de productos de la isquemia, necrosis o estrés oxidativo, productos del daño tisular). Cuando las células inflamatorias se activan, liberan citocinas y quimocinas que atraen y “activan” las células de inmunidad adaptativa (linfocitos T o B) para generar respuestas específicas a los antígenos en forma de anticuerpos o células citotóxicas. Además, los dos sistemas actúan juntos y en secuencia (6).

Durante la placentación, las células *natural killer* (NK), linfocitos del SI innato, juegan un papel importante en la decidua, pues producen una parte importante de la respuesta inflamatoria decidual. Las células NK deciduales son un sub-tipo especializado de células NK presentes antes de la concepción, en el endometrio de la fase lútea. Parece que ellas facilitan la placentación al secretar citocinas que promueven la infiltración de las arterias espirales por el trofoblasto invasor (7). Esta respuesta inflamatoria local es un hecho importante de la placentación y ocurre temprano en el embarazo.

Preeclampsia clínica

La preeclampsia aparece después de las 20 semanas de gestación y es una enfermedad heterogénea. Debido a que la culminación del embarazo cura la enfermedad, la preeclampsia es un desorden dependiente de la placenta, con signos y síntomas locales intrauterinos y sistémicos. Los signos principales son hipertensión y proteinuria. La incidencia de la preeclampsia es de 3 %-8 % de todos los embarazos dependiendo de las poblaciones estudiadas (8-11).

Se piensa que varios factores incrementan el riesgo de desarrollar preeclampsia: enfermedades vasculares maternas, desórdenes autoinmunes, causas genéticas maternas y paternas, diabetes mellitus, primiparidad y embarazo gemelar (11). Aunque la etiología exacta aún no está establecida, todas las causas asociadas convergen hacia un denominador fisiopatológico común: la disfunción endotelial. Además, se ha sugerido que una respuesta inflamatoria materna excesiva, quizás dirigida contra antígenos fetales extraños, produce una alteración en la invasión del trofoblasto con modificaciones defectuosas en la remodelación de las arterias espirales produciendo

vasos de alta resistencia y disminución de la perfusión placentaria. Las consecuencias son hipoxia placentaria e infartos con liberación de citocinas pro-inflamatorias y fragmentos placentarios a la circulación materna con posterior activación endotelial materna generalizada, y posiblemente también fetal (12).

Epidemiología

El factor de riesgo más fuerte para la aparición de preeclampsia es la primiparidad (75 % de los casos aparecen en primigestas), lo cual indica que un embarazo previo es protector contra el desarrollo de la enfermedad (5,11,13,14). Una de las interpretaciones es que el SI materno tiene memoria de su primer embarazo. Sin embargo, en contraste a las características de la memoria a un órgano trasplantado donde la reacción de rechazo a un segundo injerto en el mismo individuo es más acelerada y vigorosa, el segundo embarazo presenta menos posibilidades del desarrollo de la enfermedad. Desde el punto de vista inmunológico convencional, el embarazo parece inducir más una tolerancia que una sensibilización. Aún no existe una explicación satisfactoria del porque el primer embarazo tiene tan alto riesgo de desarrollar preeclampsia y porque los embarazos subsiguientes evolucionan normalmente.

De forma sorprendente, los efectos de una pareja específica también pueden ser importantes. Si el embarazo posterior es de un padre diferente, entonces el efecto protector de la primiparidad se pierde (11). Este efecto de “cambio de pareja” se ha encontrado en varios estudios (15-19). Más aún después del cambio de pareja parece que el riesgo de desarrollar preeclampsia se incrementa. Otros informes han puesto en duda estos hallazgos y concluyen que un intervalo largo entre nacimientos (lo cual ocurre más probablemente cuando un nuevo compañero interviene entre los embarazos) más que el nuevo compañero es el factor más importante (20-22). Separar los efectos de los cambios de pareja del aspecto del tiempo (lo cual incluye otros factores como infertilidad, duración de la cohabitación y edad) puede ser difícil.

Hasta la fecha, no está claro si el primer embarazo y los efectos del cambio de pareja indican un mecanismo inmune en la preeclampsia. Es posible que existan explicaciones más sencillas. Por ejemplo, se ha establecido que las modificaciones estructurales de las arterias uterinas son necesarias para lograr una placentación óptima (2). Puede ser más fácil modificar las arterias uterinas en un embarazo posterior después de un intervalo entre embarazos cortos, que después de un intervalo más largo, cuando las arterias pueden

tardar en regresar de un estado sin transformación.

A pesar de estos postulados, otros informes sugieren que el factor inmunológico puede ser importante. Por ejemplo, el efecto protector del esperma/fluido seminal del padre en los embarazos posteriores es sugerido por varios estudios. La anticoncepción con métodos de barrera parecen incrementar el riesgo (23) e, inversamente, los largos períodos de contactos sexuales reducen el riesgo (11, 24-26). En forma similar, se observa un incremento en la incidencia de preeclampsia en embarazos productos de inseminación artificial cuando se usa esperma donado más que cuando se usa esperma del compañero habitual (11,27-29). Los efectos parecen ser debidos al esperma del padre, más que a cualquier otro componente soluble o celular del líquido seminal. El riesgo también se incrementa en las mujeres que son tratadas con inyecciones intracitoplasmáticas de esperma, cuando éste se obtiene por cualquier procedimiento quirúrgico (30).

La evidencia más contundente que existe una base inmunológica en la preeclampsia, proviene de los estudios que comparan la incidencia de preeclampsia en mujeres sometidas a procedimientos de fertilización con oocitos donados con aquellas en los que se han usado los propios (11,31-35). La incidencia de preeclampsia aumenta más de un 30 % en las pacientes con oocitos donados. En esos embarazos, el feto y la placenta no tiene contribución genética de la madre y ambos son completamente ajenos a ella.

Se ha descrito que la predisposición materna heredada incrementa cuatro veces el riesgo de una mujer a desarrollar preeclampsia si tiene una historia familiar de la enfermedad (36-38). Estudios en grandes grupos poblacionales han indicado que los genes paternos también contribuyen con el riesgo de la mujer a desarrollar la enfermedad. Por lo tanto, el papel del feto es tan importante como el de la madre (17,39). Estudios en gemelos idénticos no apoyan el papel único de la influencia genética materna como lo hace los estudios de gemelos no idénticos en la incidencia de la preeclampsia (40). La genética de la enfermedad no puede ser explicada por un modelo simple (41). En cambio una combinación de la genética tanto de la madre como del feto es probablemente importante.

Patogénesis de la preeclampsia

La patogénesis de la enfermedad es generalmente considerada en varios estadios (42). En el primer estadio las células trofoblásticas placentarias no logran invadir la decidua y las arterias espirales en forma adecuada para lograr la transformación necesaria

para incrementar el flujo de sangre fetoplacentaria. El segundo estadio resulta de una pobre perfusión placentaria a través de arterias transformadas inadecuadamente. La placenta no logra crecer y desarrollarse normalmente por lo que se produce una estructura placentaria anormal como morfogénesis defectuosa del árbol veloso. Finalmente, el tercer estadio es un síndrome de inflamación endotelial - leucocitario sistémico que es activado por factores liberados por la placenta isquémica.

La principal área del tejido en contacto entre las células inmunes de la madre y su feto es en el sitio de implantación donde ocurren las modificaciones vasculares de las arterias. Se ha propuesto que el control de la invasión del trofoblasto en la decidua y las arterias espirales tiene una base inmunológica (7). Los cambios inmunológicos que ocurren en la decidua durante la placentación deben ser claramente separados de los cambios en la inmunidad e inflamación sistémica observados en la periferia una vez que se establece la enfermedad. Cuando se considera la respuesta inmune materna, todavía existen preguntas que se deben responder. Una de ellas es como el SI materno trabaja en la decidua para reconocer y responder a la placenta invasora.

Invasión trofoblástica

Una adecuada invasión trofoblástica es posible sólo después que ha ocurrido una decidualización endometrial apropiada en el útero. La decidualización se inicia inmediatamente después de la ovulación para recibir al embrión. La producción de progesterona por el cuerpo lúteo estimula la decidua para aumentar la vascularización y la actividad secretoria de las glándulas endometriales. Los leucocitos en la decidua consisten principalmente en células NK uterinas únicas (65 %-70 %) y monocitos/macrófagos (15 %-20.%), cuya función exacta es desconocida. Un pequeño número de células T también está presente mientras que las células B están casi ausentes. En la matriz extracelular endometrial (que consiste en diferentes tipos de colágenos, proteoglicanos y glicoproteínas) los cambios que ocurren facilitan las propiedades invasoras del trofoblasto creando un anclaje seguro de la placenta en la decidua y la remodelación vascular de las arterias espirales (7,43).

El citotrofoblasto invasor es una subpoblación de citotrofoblastos, los cuales se diferencian en la capa exterior de las células multinucleadas, el sinciotrofoblasto. La cubierta de sinciotrofoblasto del mesénquima fetal y la sangre de los vasos están en contacto directo con la sangre materna

circulante. A través de esta membrana celular del sincitiotrofoblasto, los nutrientes y el oxígeno son llevados al feto y los desechos tóxicos regresan a la circulación materna.

El citotrofoblasto invasor que se diferencia en el trofoblasto extraveloso (TEV), está diseñado para desarrollar una capacidad migratoria para invadir profundamente la matriz decidual y las arterias espirales. La media muscular de las arterias espirales es reemplazada por el citotrofoblasto invasor y material fibrinoide. Las arterias espirales son transformadas en canales de flujo de baja resistencia para incrementar el flujo sanguíneo al espacio intervilloso (43). La invasión del citotrofoblasto utiliza moléculas de adhesión celular y la secreción de enzimas proteolíticas (metaloproteinasas de la matriz). Las integrinas son receptores de adhesión de la membrana celular que se sujetan a diferentes glicoproteínas de la matriz dependiendo de su expresión en las subunidades de tejidos específicos. Cuando el trofoblasto migra a través de la membrana basal y la decidua hacia las arterias espirales, la expresión de las modulinas es modificada de acuerdo a la estructura que rodea el tejido. La matriz circundante es digerida por las enzimas proteolíticas secretadas por el trofoblasto. Además, las integrinas y las proteasas juntas, dan al trofoblasto la capacidad migratoria, la cual es una adaptación fisiológica significativa para el éxito del embarazo. Una alteración en la invasión trofoblástica produce una pobre vascularización placentaria y un anclaje deficiente del tejido de la matriz. Esto se ha asociado a un mayor riesgo de preeclampsia, restricción del crecimiento fetal y desprendimiento placentario (43-45).

Sistema de histocompatibilidad materno e invasión del trofoblasto

Las células trofoblásticas que invaden se derivan de las vellosidades de anclaje y son conocidas como TEV (46). Éstas invaden la decidua materna la cual es infiltrada por una gran cantidad de células NK junto con los macrófagos y algunas células CD3⁺. Debido a que el trofoblasto tiene células alogénicas, el estado del sistema de histocompatibilidad materno es importante para considerar como las células inmunes uterinas perciben su presencia. El TEV no expresa antígenos de histocompatibilidad (HLA) tipo II pero presenta tres moléculas de clase I: HLA-G, HLA-E y HLA-C. Es importante hacer notar que las moléculas clásicas del complejo de histocompatibilidad materno (MHC), HLA-A y HLA-B, las cuales son ligandos dominantes usados por las células T, nunca se producen en el

trofoblasto. De los tres que se producen, el HLA-G y HLA-E muestran polimorfismos muy limitados y se puede concluir que las células trofoblásticas derivadas en todos los individuos serán reconocidas por los leucocitos maternos en forma similar. Esto ha sido demostrado en forma experimental para el HLA-E, donde sus tetrámeros se unen a los receptores inhibitorios CD94/NKG2A encontrados en todas las células NK maternas (47,48). La HLA-E, por lo tanto, puede funcionar como un ligando inhibitorio. La función específica de las moléculas HLA clase I específica del trofoblasto, HLA-G, es todavía desconocida. Se puede unir a los receptores de las células NK uterinas y/o a los macrófagos señalando la presencia de la placenta implantada. Ni el polimorfismo del HLA-G, ni su receptor putativo KIR2DL4, han demostrado estar relacionados con la preeclampsia (49-52).

El HLA-C se presenta en la superficie de las células trofoblásticas y es regulado por el interferón (IFN) γ (53). De forma importante, es altamente polimórfico (se conocen 74 alelos) y se observa en el trofoblasto (54). Por lo tanto, desde el punto de vista del alorreconocimiento durante la reproducción, el HLA-C del trofoblasto es la molécula del MHC materno. Aunque existen receptores para el HLA-C en las células T y en los macrófagos, la influencia dominante del HLA-C es sobre las células NK (55,56). Esta profusión de células NK en el sitio de implantación indica que la interacción de las células NK y el HLA-C del trofoblasto merece atención especial cuando se considera la regulación de la invasión del trofoblasto y la transformación arterial.

Células NK e inmunorregulación

Las células NK son linfocitos efectores que actúan produciendo citocinas y quimocinas. La regulación de la función de las células NK se logra a través de un repertorio de receptores que producen tanto las señales de activación como de inhibición (57). De los receptores de las células NK identificados está la familia de receptores similares a la inmunoglobulina *killer* (KIR) que son aquellos que se unen al HLA-C (58). La familia multi-genética de los KIR está localizado en el cromosoma 19q13.4, dentro del complejo de receptores de leucocitos (59). Esta región KIR muestran un extenso grado y diversidad logrado por una combinación de presencia/ausencia de genes y polimorfismos alélicos. Se estima que tal diversidad es de 0,24% de los individuos no relacionados que pueden tener un genotipo idéntico. Más allá de esta diversidad, se conserva tres líneas genéticas, presentes

en todos los individuos, que definen los bordes de la región (3DL3 y 3DL2) con el 2DL4 en el medio. Las regiones entre estas líneas de genes y la combinación de genes sobre un cromosoma son conocidas como el haplotipo KIR (58,60,61). Existen dos tipos principales de haplotipos: A y B. Los haplotipos A (presente en más de 50 % de los caucásicos) tiene el menor número de genes y la mayor codificación de receptores inhibitorios, los cuales tienen una larga cola citoplasmática. Los haplotipos B muestran una mayor variabilidad y la presencia de genes extras que codifican los receptores de activación con una cola citoplasmática corta.

La familia KIR incluye receptores inhibitorios (KIR2DL1, 2DL2 y 2DL3) para determinantes polimórficos de todos los alotipos HLA-C, estos últimos son conocidos como epitopes KIR del HLA-C. Los alelos HLA-C tienen asparagina o lisina en la posición 80 del dominio $\alpha 1$ y este dimorfismo diferencia los dos epitopes KIR y divide los alotipos HLA-C en dos grupos: grupo 1 y grupo 2. Un activador del receptor KIR2DS1 se unirá al grupo de alotipos HLA-C del grupo 2 y se ha reportado que el KIR2DS2 se une al HLA-C del grupo 1. Estos receptores activadores están presentes en algunos haplotipos B pero están ausentes en los haplotipos A. Los otros receptores KIR2DS (2DS3, 2DS4 y 2DS5) pueden también unirse a las moléculas HLA-C aunque el ligando específico para la activación de todos los receptores no está aún bien definido (58).

Los genes HLA y KIR están en cromosomas diferentes y se segregan en forma independiente lo que se traduce en que los KIR individuales pueden producirse sin tener un ligando para los HLA. En forma alternativa, la activación del KIR por moléculas propias y no propia del HLA puede estar presente en un individuo. Aunque todas las células NK adquieren un receptor inhibitorio contra el HLA propio durante su desarrollo, las células NK no destruyen células propias en condiciones normales. Sin embargo, las células NK pueden carecer de receptores inhibitorios para el HLA propio y en ese caso la activación de los KIR para células heterólogas puede estimular las células NK. Como existe un potencial de interacción entre un receptor KIR en particular y las moléculas HLA en un sujeto, se podría esperar la presencia de efectos epistáticos de los genes KIR y HLA (62).

Alorreconocimiento NK y embarazo

El HLA-C juega un papel importante en el alorreconocimiento por las células NK. Por lo tanto, las aloespecificidades fueron originalmente

dibujadas por estudios familiares de los complejos de histocompatibilidad en cercana relación con el HLA-C (55,63). La incompatibilidad de los ligandos KIR y la falta de relación del HLA-C entre el receptor y el donante ha demostrado que afecta el resultado de los trasplantes de médula ósea (7,64). En trasplantes exitosos de médula ósea, se han observado en los donantes de células NK, que presentan KIR inhibitorios para el ligando faltante en el receptor, produciendo la destrucción de las células leucémicas. En esta situación la alorreactividad de las células NK se asoció con un mejor resultado. Cuando las células NK pueden reaccionar, si se confrontan a blancos alogénicos que carecen de los alelos inhibidores clase I. Aunque estos estudios necesitan confirmación, han permitido el desarrollo del concepto de “falta de relación perfecta” del donante (65). La analogía con el embarazo es obvia y lleva a la pregunta si puede existir “falta de relación perfecta” entre las parejas.

El embarazo es un aloinjerto natural y la madre puede tener genes KIR para el HLA-C paterno que pertenezcan a diferentes grupos que al propio. En forma alternativa, si las madres tienen dos alotipos HLA-C que pertenecen tanto al grupo 1 como al grupo 2 y el padre es homocigoto para el grupo 1 ó 2, el trofoblasto puede carecer de uno de los grupos de HLA-C que pertenecen a la madre. También es interesante hacer notar en esta observación que la expresión fenotípica del KIR es limitada en las células NK deciduals con una mayor proporción de células que presentan receptores KIR2D con especificidades para los alotipos HLA-C que se encuentra en la sangre periférica del mismo individuo (66).

Las combinaciones particulares de los KIR2D maternos y el HLA-C paterno pueden tener un marcado efecto sobre la función de las células NK en cuanto a la producción de citocinas/quimocinas y, por lo tanto, de la profundidad de la invasión del trofoblasto. Los posibles eventos que pueden determinar cual alelo HLA-C y cuales genes KIR maternos posee el feto, producen la preeclampsia como una consecuencia de combinaciones desfavorables de KIR materno y HLA-C paterno. Éste es uno de los mecanismos por el cual un genotipo particular en la madre puede interactuar en forma desfavorable con un genotipo particular en el padre llevando a una placentación inadecuada y a la preeclampsia. Diferentes estudios indican que éste es el caso (67).

Esta hipótesis explicaría la alta incidencia de preeclampsia posterior a la donación de oocitos, donde el material transferido puede tener un alotipo HLA-C diferente en grupo al de la madre. También

podría explicar la falta de concordancia en los gemelos cuando se desarrolla la enfermedad dependiendo del HLA-C de los padres. Existen diferencias importantes en la frecuencia tanto de los haplotipos de KIR como en los alotipos de HLA-C en diferentes grupos étnicos (58,68). Las diferencias raciales se han asociado con un incremento en el riesgo de preeclampsia (69). Más difícil de explicar es, cómo los embarazos previos son protectores y, si es verdad, cómo los cambios de parejas pueden incrementar (o disminuir) el riesgo en los embarazos posteriores.

Células T en el embarazo normal y en la preeclampsia

Observando el feto como un aloinjerto, los inmunólogos de la reproducción han pensado como los inmunólogos de injertos, que están interesados en la supresión de la respuesta de las células T de los receptores para evitar el rechazo (70). La idea que las células T maternas necesitan ser suprimidas durante el embarazo ha dominado la investigación en reproducción.

Los principales puntos de contacto entre el SI materno y fetal son dos sitios anatómicos importantes: las respuestas del SI entre la sangre materna y el sincitiotrofoblasto o la respuesta inmune local entre la decidua materna y el TEV (46). El sincitiotrofoblasto está completamente desprovisto de la expresión de antígenos mayores de histocompatibilidad, el principal sistema antigénico polimórfico utilizado por el SI para reconocer células alogénicas. Es poco probable que este tejido puede suministrar el estímulo antigénico suficiente al SI materno sistémico. Por lo que no se ha demostrado la respuesta directa de anticuerpos o células T en el sincitiotrofoblasto.

Cuando se considera la respuesta de las células T maternas sistémicas durante el embarazo, hay dos potenciales fuentes de confusión. Primero, los anticuerpos (y células T citotóxicas) a los antígenos HLA paternos están presentes en el embarazo. Estos están principalmente dirigidos a los antígenos HLA clásicos clase I, HLA-A y HLA-B, y, debido a que estas moléculas nunca se presentan en el trofoblasto, estas células placentarias en la interfase materno/fetal no pueden ser la fuente inmunogénica. Estos anticuerpos son probablemente el resultado de la sensibilización por las células fetales que atraviesan la placenta, lo cual ocurre durante el parto. De forma importante, la presencia o ausencia de estos anticuerpos anti-HLA paternos no tienen correlación con el éxito del embarazo y no tienen ningún papel en la preeclampsia.

La segunda fuente de confusión es la naturaleza de las células T durante el embarazo. Las células CD4⁺ se diferencian en dos sub-grupos de células efectoras (Th1 y Th2), las cuales producen diferentes tipos de citocinas con diferentes funciones. La principal citocina producida por la Th1 es el IFN γ mientras que las células Th2 producen interleukina (IL) -4 e IL-5 (71,72). Las células Th1 y Th2 se desarrollan del mismo precursor el Th0 CD4⁺, y el patrón de diferenciación es determinado por los estímulos presentes localmente durante la fase temprana del inicio de la respuesta inmune. Los estímulos incluyen la presencia de IL-12 (producto de las células Th1) y la IL-4 (producto de las células Th2), pero la presencia de otras citocinas y hormonas, particularmente estrógeno, progesterona y esteroides, influyen sobre el patrón de diferenciación de las células T (73,74). Los estudios en roedores han demostrado un desplazamiento de la respuesta de las células T durante el embarazo a la Th2 (75,76). En humanos la evidencia es menos convincente, aunque existen informes que cuando se requiere la eliminación de un patógeno, se necesita una marcada respuesta tipo Th1. Además, la severidad de las enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y artritis reumatoide) pueden variar en el embarazo tanto con mejoría como desaparición de los síntomas. Estas observaciones clínicas indican que la naturaleza de la respuesta de las células T a todos los antígenos (patógenos, células propias o fetales) puede desviarse hacia la diferenciación Th2 probablemente debido a los dramáticos cambios hormonales durante el embarazo (77,78). Es importante recalcar que esta desviación Th2 no es esencial para el embarazo en ratones con deficiencia de todas las citocinas Th2, ya que estos se reproducen normalmente (79,80).

Un factor decisivo e importante para la inducción de la vía Th1 o Th2 es la presencia de ciertas citocinas durante los procesos iniciales cuando los antígenos son reconocidos. La IL-4 dicta la respuesta inmune de las células Th2 y se ha demostrado que los efectos de la IL-4 dominan sobre aquellos del IFN γ (81). Es posible que la presencia de trofoblasto en la cavidad uterina con una pobre respuesta antiinflamatoria local inicie una activación anormal de las células inmunes deciduales que dirigen la actividad inmune local hacia la inflamación. Posteriormente, la producción de citocinas sistémicas y las respuestas inmunes son probablemente predominantes en sus funciones inflamatorias, las cuales podrían iniciar los hallazgos patológicos asociados a la preeclampsia.

Algunos estudios experimentales en células T

circulantes durante el embarazo normal han sugerido que ocurre una desviación hacia la diferenciación celular Th2 (82,83), aunque no todos los aspectos de las respuestas Th1/Th2 son afectados pues se encontró que la producción de IL-12 por los monocitos no estaba afectada (84). En la preeclampsia, se ha propuesto la alteración del balance en la relación Th1/Th2 con desviación hacia la respuesta Th1 más que la diferenciación hacia Th2 normal del embarazo (85-88). Estos cambios inflamatorios sistémicos son parte de un estadio sistémico terciario de la enfermedad y no están relacionados con la placentación.

El otro punto importante de contacto es entre la decidua materna y el TEV. Las células T están también presentes en la decidua en forma temprana, en cercana proximidad a las células del trofoblasto, las cuales presentan las moléculas de clase I del HLA, el HLA-C. Otros genes polimórficos pueden estar presentes también en el trofoblasto y, en el contexto de la placentación, pueden ser considerados como antígenos menores de histocompatibilidad. En la situación de un trasplante, las células T de respuesta pueden actuar directa o indirectamente con los antígenos polimórficos del donante. En la presentación directa, las células del donante presentan moléculas HLA a través de las células presentadoras de antígenos (89). Las células T receptoras reconocen las moléculas de los complejos mayores de histocompatibilidad alogénicos no procesadas en las células presentadora de antígenos. Las células del TEV sólo presentan una molécula del HLA clase I polimórfica y nunca presentan moléculas de HLA clase II. Es improbable que este mecanismo sea importante. En la presentación indirecta las moléculas de los complejos de histocompatibilidad alogénicos son tomadas y procesadas por las células presentadora de antígenos, por lo que se producen péptidos que son presentados a las células T receptoras en el contexto de los complejos de histocompatibilidad mayores. En la decidua, las células dendríticas maternas y los macrófagos HLA-DR⁺ cumplen esta función. Para generar una respuesta inmune, ellas maduran y migran a los nódulos linfáticos regionales donde se producen las células B productoras de anticuerpos, y posteriormente migran hacia el sitio del estímulo antigénico. La observación de la presencia de células T en el sitio de implantación y la casi completa ausencia de células B sugeriría que las células B y T de la decidua local no son activadas por el TEV.

Las razones para estos eventos son desconocidas, pero es posible que varios mecanismos confluyentes eviten la activación de las células T deciduales. Por

ejemplo, el tipo de célula dendrítica presente en la decidua y en el microambiente pueden inducir un efecto de tolerancia más que de inmunogenicidad en las células T (90). Las concentraciones locales de triptófano en la decidua pueden ser bajas debido a su catabolismo por la indolamina 2,3-dihidrogenasa. El triptófano es un aminoácido esencial para la proliferación de las células T (91).

La preeclampsia también está caracterizada por cambios en la distribución de linfocitos en la sangre periférica. Se ha descrito aumento de las concentraciones de células de memoria/activadas (CD4+CD45RO Y CD4+CD29) y disminución de las células supresoras (CD4+CD45RA+). La interpretación es que los antígenos activan las células T en las preeclámpticas. En contraste, los linfocitos en el embarazo normal cambian hacia las células T supresoras CD4+CD45RA+. Las concentraciones de células T CD8 que expresan el marcador 6F1, que representa las funciones de destrucción, está incrementado en las preeclámpticas comparado con las embarazadas normales, indicando nuevamente la presencia de actividad inflamatoria (92).

El mecanismo detrás de la activación de los leucocitos en la preeclampsia es desconocido, pero los cambios son similares a los observados en humanos después de una infección bacteriana o viral. Bajas dosis de endotoxinas bacterianas inyectadas en ratas embarazadas producen una reacción que imita la preeclampsia incluyendo la aparición de los marcadores de activación de las células T (93). Esto representa una base intrigante para probar el papel de las infecciones subclínicas y clínicas en la patogénesis de la preeclampsia. Estas observaciones también indican que la preeclampsia está asociada tanto con actividad inmune innata como adaptativa en la sangre periférica (92,94-96).

El paradigma original de las células autólogas/heterólogas ha suministrado un campo de trabajo para abordar el problema del aloinjerto fetal. Desde entonces, se han propuesto otros modelos para explicar como el SI actúa para mantener la integridad del huésped. Estos modelos incluyen: los modelos de células autólogas/heterólogas infecciosas donde los receptores codificados por la línea del patógeno reconocen patrones moleculares asociados al patógeno (97). La hipótesis de la pérdida propia donde la activación de los leucocitos es prevenida por ligandos para receptores inhibitorios de células normales y la hipótesis de peligro donde las células inmunes diferencian el daño tisular (98). Aunque algunos aspectos han podido ser analizados con estos modelos

en el contexto de la interacción útero-placentaria, ninguno de ellos es realmente apropiado debido a que la interfase entre las células trofoblásticas y los leucocitos deciduales es única (99). Cualquier mecanismo inmunológico puede ser el responsable de la transformación inadecuada de los vasos mediada por el trofoblasto, y esto puede explicar cómo los leucocitos deciduales reconocen y responden al trofoblasto con memoria y especificidad a la pareja. Los mecanismos del efecto deben resultar en que no se produzca rechazo ni parasitismo, y deben suministrar una coexistencia balanceada de dos individuos diferentes.

Existen dos tipos de leucocitos que son reconocidos por ser capaces de producir alorreconocimiento: las células T y las NK. No existe evidencia de que las células T deciduales puedan ser reconocidas por el TEV y que sean activados por embarazos normales o anormales. Sin embargo, la población dominante de células NK deciduales presentan receptores KIR que pueden distinguir entre los dos grupos de alotipos HLA-C y son potencialmente capaces de realizar el alorreconocimiento durante el embarazo. Tanto el KIR como el HLA-C son polimórficos y es posible que ciertas combinaciones resulten desfavorables para el éxito de la placentación. De esta forma dos sistemas genéticos polimórficos que son segregados en forma independiente pueden afectar el éxito del embarazo. La evidencia parecería indicar que el sistema de células NK es más importante que el sistema de células T en la inmunología reproductiva y en la patogénesis de la preeclampsia.

Citokinas y preeclampsia

Un grupo de citokinas ha sido de particular interés en el resultado patológico del embarazo, incluyendo la preeclampsia.

Factor de transformación de crecimiento β

El factor de transformación de crecimiento β es secretado por las células del estroma decidual, macrófagos y células T y está presente localmente en la interfase materno-fetal. Esta citokina ejerce un papel regulatorio por un potente efecto negativo sobre la invasión del trofoblasto mediante la inducción de inhibidores titulares de proteasas de la matriz y aumento de la adhesividad de las proteínas de la matriz (7). Sin embargo, el impacto de la sobre-expresión del factor de transformación de crecimiento β sobre la alteración en la invasión del citotrofoblasto en la unidad fetoplacentaria ha sido discutido debido a que no se han encontrado diferencias en el lecho

placentario en pacientes preeclámpticas al compararlas con embarazos normales (12).

Factor de necrosis tumoral α

El factor de necrosis tumoral (FNT) α es una citokina proinflamatoria producida por las células NK, monocitos, macrófagos y trofoblastos. Promueve la apoptosis y la fuga de sustancias de los vasos endometriales, llevando a activación endotelial sistémica y por lo tanto a los signos asociados a la preeclampsia (100-104). En conjunto con un exceso de expresión y secreción de FNT α en la placenta y en el plasma (como se observa en la preeclampsia) se ha reportado un aumento de la expresión plasmática y placentaria de la IL-1. La IL-1 y el FNT α promueven cambios estructurales y funcionales en las células endoteliales incluyendo estrés oxidativo, activación de la cascada de complemento, secreción de vasoconstrictores, microtrombosis e infartos y elevación de las concentraciones de tromboxano. Todos estos cambios son observados en la preeclampsia y los efectos del aumento de la expresión del FNT α se ha involucrado en los mecanismos fisiopatológicos que llevan a los signos clínicos (9,105,106). Además, el FNT α es el mayor contribuyente a muchos de los cambios locales y sistémicos que caracterizan la preeclampsia. También ha demostrado aumentar las concentraciones de leptina, un fenómeno asociado a la preeclampsia.

Interferón γ

El IFN γ es liberado por las células T activada y actúa sobre las células NK uterinas las cuales poseen propiedades reguladoras de la invasión fisiológica del trofoblasto en la decidua. Sin embargo, las cantidades excesivas de IFN γ en conjunción con el FNT α y la IL-1 llevan a apoptosis del trofoblasto (7,107-109). Esto también puede observarse en caso de abortos espontáneos sin explicación (110). En un ambiente inflamatorio, los macrófagos secretan altas concentraciones de IL-12 que estimula la secreción de IFN γ por las células NK, lo que lleva a inhibición de la angiogénesis (111).

Interleukina 10

La IL-10 es una citokina antiinflamatoria importante en el embarazo que inhibe el aumento de la producción de las metaloproteinasas 2 y 9 y promueve la culminación de la reacción de rechazo inflamatorio de las células Th1 en contra de la unidad fetoplacentaria. En un pequeño número de preeclámpticas, los altos niveles de IL-10, tanto en

la placenta como en la sangre periférica, pueden llevar a una respuesta compensatoria de las altas concentraciones de IFN γ , FNT, IL-2 e IL-12 (44,81,93,112,113). Por otra parte, se ha observado deficiencia de IL-10 e incremento en la producción de FNT α en la placenta y la decidua de las preeclámpticas al compararlas con embarazadas normales. Esto fue interpretado como un balance inmune modificado consistente con las respuestas inflamatorias en la preeclampsia (111). Esto sugiere que el acoplamiento de la deficiencia de IL-10 y las señales inflamatorias en diferentes estadios del embarazo contribuyen a condiciones clínicas muy diferentes, incluyendo la preeclampsia (114).

Otras citokinas

Varias otras citokinas han sido identificadas en la cascada inmunopatológica de la preeclampsia. Debido a que estas citokinas no se ajustan al concepto original de los efectos benéficos de las células Th2 y los perjudiciales de las células Th1 en el embarazo, se ha propuesto que deben ser evaluadas con precaución en la teoría de inmunotropismo (95). Aunque el paradigma Th1/Th2 es su forma más simple aún es parte del complejo de interacciones inmunoendocrinas locales y sistémicas. En este contexto, Chaouat y col. (115) sugirieron que la red de citokinas muestran una correlación entre la evaluación del flujo sanguíneo uterino, morfología ecográfica de los vasos uteroplacentarios, localización y concentraciones inmunohistoquímicas de las IL-12 y IL-18 y conteo de células NK uterinas. Demostraron en un grupo de pacientes, que existe una correlación entre los perfiles de citokinas citotóxicas y las anomalías vasculares en las fallas de implantación. Este escenario está en contraste con la activación y localización propia de las células NK uterinas y los cambios vasculares observados en la implantación exitosa. Las citokinas pro-inflamatorias disparan la activación de la cascada de coagulación que lleva a vasculitis, infartos y a mayor deterioro del desarrollo placentario temprano y a alteraciones de la invasión trofoblástica (9,44,101,116). Se ha reportado una forma de medir la respuesta citotóxica por medio de la granulinas sérica, que está asociada con la aparición y las manifestaciones clínicas de la preeclampsia (117). El reto real es encontrar marcadores tempranos de la aparición de la preeclampsia. En este contexto, el receptor soluble de IL-2 en plasma está elevado en el primer trimestre en pacientes que después desarrollan preeclampsia comparado con controles normotensas (118).

Apoptosis y nudos sinciciales

La muerte celular programada o apoptosis juega un papel importante en la homeostasis celular y la remodelación tisular, particularmente en el desarrollo placentario. De forma importante, la degeneración placentaria observada en las preeclámpticas puede ser debida a apoptosis no programada del trofoblasto. La remodelación de las arterias espirales asociada al embarazo es mediada por el citotrofoblasto invasor. Sin embargo, si este trofoblasto tiene una alta tasa de apoptosis, esta transformación defectuosa de las arterias espirales puede resultar en isquemia local, trombosis e infartos. Las causas exactas del aumento de la apoptosis en la preeclampsia aún son desconocidas. De esta forma el aumento de la apoptosis en el sinciotrofoblasto puede incrementar la cantidad de restos de tejido, conocidos como nudos sinciciales, que escapan hacia la circulación materna y generan una exagerada activación endotelial sistémica (119). Se ha propuesto que los nudos sinciciales que son liberados por la placenta cada vez en mayor número, pasan a la circulación materna y son la causa de la activación endotelial sistémica observada en la preeclampsia (96). Estos restos de trofoblasto pueden, *in vitro*, activar las fuentes maternas de FNT α e IL-12 de los monocitos, que dispara aún más la respuesta inmune sistémica hacia una marcada inflamación, en vez de la reactividad inmune innata normal que los nudos sinciciales generalmente provocan durante el embarazo normal. La razón para esta fuerte apoptosis es desconocida, pero se ha demostrado que las citokinas inflamatorias son capaces de activar los genes Fas/FasL, mientras que las citokinas antiinflamatorias protegen al trofoblasto en contra de la apoptosis inducida por los genes.

Radicales libres

Otros mediadores de inflamación que también son importantes en la patogénesis de la preeclampsia incluyen las especies reactivas de oxígeno, en particular los aniones superóxido. Estos agentes están incrementados en la preeclampsia, mientras que el equilibrio de antioxidantes (vitamina E, ácido ascórbico, glutatión peroxidasa, catalasa/mutasa de superóxido y ceruloplasmina) está alterado. Los antioxidantes se producen en varias células, también en las células del trofoblasto y los leucocitos, para protegerlos de los radicales libres como parte de la homeostasis y el envejecimiento. Los radicales libres y los peróxidos lipídicos están aumentados en la preeclampsia y son capaces de estimular la activación endotelial sistémica, incluyendo el consumo de

plaquetas, alteración de la relación tromboxano/prostaciclina, aumento de la producción de FNT α y la activación de la cascada de la coagulación (120,121).

Durante el embarazo normal, se ha detectado un aumento de los antioxidantes en la sangre mientras aumenta la edad de la gestación. Sin embargo, si la inflamación es muy fuerte o si la producción de antioxidantes es baja, la condición predominante inevitablemente favorece a las moléculas oxidativas. Éste es el caso en la preeclampsia, donde los radicales libres están presentes en concentraciones significativamente más altas que durante el embarazo normal (121). En el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia), la hemólisis del eritrocito puede ocurrir debido al alto grado de oxidación del glutatión, lo cual causa daño celular. Como consecuencia, se ha sugerido el tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa para bloquear el estrés oxidativo sobre el eritrocito, al igual que suplementos nutricionales con antioxidantes (vitamina E y C) para reducir la incidencia de preeclampsia en embarazos de alto riesgo (121).

Sustancias tóxicas

Son varias las sustancias que escapan de la placenta "enferma" a la circulación general y que alteran cada órgano del cuerpo humano. Se han sugerido muchas las causas, aunque no se ha logrado alcanzar un acuerdo (9,94-96,101,105,111,119,121).

Con relación a las citocinas como potencial herramienta diagnóstica, se ha medido sus concentraciones en preeclámpicas y embarazadas normales. En las preeclámpicas, se observó un aumento de la reactividad inmune sistémica innata con aumento de las concentraciones de FNT α , IL-6 e IL-8. Cuando se estimula las células mononucleares en sangre periférica con antígenos paternos (específicos del feto) o antígenos derivados de las proteínas de *Mycobacterium tuberculosis* se encontraron concentraciones similares de IL-4, IL-10, IL-12 e IFN α en las preeclámpicas y embarazadas normales. Esto no excluye que las alteraciones de las citocinas locales en la placenta sean compatibles con actividad inflamatoria. Sin embargo, los resultados apoyan el concepto que la preeclampsia es un fenómeno inflamatorio (9,93-95,119) y es mucho más complejo que la alteración del sistema Th1 (115).

En conclusión, se cree que la respuesta del SI juega un papel clave en la preeclampsia: al principio del embarazo restringiendo la invasión trofoblástica a través de la interacción del complejo de histocompatibilidad materno y las células

NK decidual, y al final por la interacción del sincitiotrofoblasto y las células NK maternas para estimular una intensa respuesta inflamatoria materna que caracteriza el desorden. Sin embargo, muchos de los detalles de los mecanismos involucrados aún son desconocidos.

REFERENCIAS

1. Dekker G. The partner's role in the etiology of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2002;57:203-215.
2. Ayuk P, Matijevic R. Placental ischaemia is a consequence rather than a cause of pre-eclampsia. *Med Hypotheses*. 2006;67:792-795.
3. Stepan H, Faber R, Dornhöfer N, Huppertz B, Robitzki A, Walther T. New insights into the biology of preeclampsia. *Biol Reprod*. 2006;74:772-776.
4. Walker J. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000;356:1260-1265.
5. Roberts J, Redman C. Pre-eclampsia: More than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1993;341:1447-1451.
6. Sargent I, Borzychowski A, Redman C. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online*. 2006;13:680-686.
7. Le Bouteiller P, Piccinni M. Human NK cells in pregnant uterus: Why there? *Am J Reprod Immunol*. 2008;59:401-406.
8. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L. Conducta obstétrica basada en evidencias. Preeclampsia severa: ¿manejo agresivo o expectante? *Ginecol Obstet Méx*. 2007;75:95-103.
9. Hayman R, Brockelsby J, Kenny L, Baker P. Preeclampsia: The endothelium, circulating factor(s) and vascular endothelial growth factor. *J Soc Gynecol Investig*. 1999;6:3-10.
10. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L. Conducta obstétrica basada en evidencias. Preeclampsia leve: manejo expectante ¿hospitalario o ambulatorio? *Ginecol Obstet Méx*. 2006;74:537-545.
11. Teppa A, Terán J. Factores de riesgo asociados con la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2001;61:49-56.
12. Lyall F, Simpson H, Bulmer J, Barber A, Robson S. Transforming growth factor- expression in human placenta and placental bed in third trimester normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *Am J Pathol*. 2001;159:1827-1838.
13. González A, Ulloa-Galván G, Alpuche G, Romero Arauz J. Risk factors for preeclampsia. Multivariate analysis. *Ginecol Obstet Méx*. 2000;68:357-362.
14. Saito S, Takeda Y, Sakai M, Nakabayashi M, Hayakawa S. The incidence of pre-eclampsia among couples consisting of Japanese women and Caucasian men. *J Reprod Immunol*. 2006;70:93-98.
15. Trogstad L, Eskild A, Magnus P, Samuelsen S, Nesheim

- B. Changing paternity and time since last pregnancy; the impact on pre-eclampsia risk. A study of 547 238 women with and without previous pre-eclampsia. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1317-1322.
16. Li D, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2000;151:57-62.
 17. Lie R, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing H, Lie-Nielsen E, Irgens L. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: Population based study. *Br Med J.* 1998;316:1343-1347.
 18. Saftlas A, Levine R, Klebanoff M, Martz K, Ewell M, Morris C, et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol.* 2003;157:1108-1114.
 19. Deen M, Ruurda L, Wang J, Dekker G. Risk factors for preeclampsia in multiparous women: Primipaternity versus the birth interval hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19:79-84.
 20. Zhang J. Partner change, birth interval and risk of pre-eclampsia: A paradoxical triangle. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21:31-35.
 21. Skjaerven R, Wilcox A, Lie R. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2002;346:33-38.
 22. Hjartardottir S, Leifsson B, Geirsson R, Steinthorsdottir V. Paternity change and the recurrence risk in familial hypertensive disorder in pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2004;23:219-225.
 23. Einarsson J, Saggi-Haghpeykar H, Gardner M. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1241-1243.
 24. Malinowski A, Szpakowski M, Tchórzewski H, Zeman K, Oszukowski P, Podciechowski L. Essential edema-proteinuria-hypertension (EPH) gestosis and gestosis superimposing pre-existing renal disease: Comparison of cellular immunity parameters. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1994;42:387-391.
 25. Verwoerd G, Hall D, Grové D, Maritz J, Odendaal H. Primipaternity and duration of exposure to sperm antigens as risk factors for pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;78:121-126.
 26. Robillard P, Dekker G, Hulsey T. Primipaternities in families: is the incidence of pregnancy-induced hypertensive disorders in multigravidas an anthropological marker of reproduction. *Austr NZ J Obstet Gynecol.* 1998;38:284-287.
 27. Dekker G, Robillard P, Hulsey T. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: A review of corroborative epidemiologic studies. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53:377-382.
 28. Allen V, Wilson R, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28:220-250.
 29. Need J, Bell B, Meffin E, Jones W. Pre-eclampsia in pregnancies from donor inseminations. *J Reprod Immunol.* 1983;5:329-338.
 30. Wang J, Knottnerus A, Schuit G, Norman R, Chan A, Dekker G. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet.* 2002;359:673-674.
 31. Abdalla H, Billett A, Kan A, Baig S, Wren M, Korea L, et al. Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:332-337.
 32. Boks D, Braat D. Pregnancy following oocyte donation. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141:1641-1643.
 33. Salha O, Sharma V, Dada T, Nugent D, Rutherford A, Tomlinson A, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod.* 1999;14:2268-2273.
 34. Serhal P, Craft I. Oocyte donation in 61 patients. *Lancet.* 1989;1:1185-1187.
 35. Ochsenkühn R, Strowitzki T, Gurtner M, Strauss A, Schulze A, Hepp H, et al. Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268:256-261.
 36. Thornton J, Macdonald A. Twin mothers, pregnancy hypertension and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:570-575.
 37. Cincotta R, Brennecke S. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;60:23-27.
 38. Sutherland A, Cooper D, Howie P, Liston W, MacGillivray I. The incidence of severe pre-eclampsia amongst mothers and mothers-in-law of pre-eclampsia and controls. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88:785-791.
 39. Esplin M, Fausett M, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001;344:867-872.
 40. Treloar S, Cooper D, Brennecke S, Grehan M, Martin N. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:374-381.
 41. Knox K, Baker J. Genome-wide expression profiling of placentas in the p57Kip2 model of pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2007;13:251-263.
 42. Redman C, Sargent I. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response: A review. *Placenta.* 2003;24(Suppl):21-27.
 43. Bischof P, Campana A. A model for implantation of the human blastocyst and early placentation. *Hum Reprod Update.* 1996;2/3:262-270.
 44. Zhou Y, Fisher S, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al. Human cytotrophoblast adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest.* 1997;99:2139-2151.
 45. Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M. Fetal-maternal conflict, trophoblast invasion, preeclampsia, and the red queen. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27:183-196.
 46. Huppertz B. The feto-maternal interface: Setting

- the stage for potential immune interactions. *Semin Immunopathol.* 2007;29:83-94.
47. King A, Allan D, Bowen M, Powis S, Joseph S, Verma S, et al. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol.* 2000;30:1623-1631.
 48. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nature Rev Immunol.* 2002;2:656-663.
 49. Lin A, Yan W, Dai M, Chen X, Li B, Chen B, et al. Maternal human leukocyte antigen-G polymorphism is not associated with pre-eclampsia in a Chinese Han population. *Tissue Antigens.* 2006;68:311-316.
 50. O'Brien M, Dausset J, Carosella E, Moreau P. Analysis of the role of HLA-G in preeclampsia. *Hum Immunol.* 2000;61:1126-1131.
 51. Doherty V, Rush A, Brennecke S, Moses E. The -56T HLA-G promoter polymorphism is not associated with pre-eclampsia/eclampsia in Australian and New Zealand women. *Hypertens Pregnancy.* 2006;25:63-71.
 52. Witt C, Whiteway J, Warren H, Barden A, Rogers M, Martin A, et al. Alleles of the KIR2DL4 receptor and their lack of association with pre-eclampsia. *Eur J Immunol.* 2002;32:18-29.
 53. King A, Burrows T, Hiby S, Bowen J, Joseph S, Verma S, et al. Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta.* 2000;21:376-387.
 54. Yao Y, Barlow D, Sargent I. Differential expression of alternatively spliced transcripts of HLA-G in human preimplantation embryos and inner cell masses. *J Immunol.* 2005;175:8379-8385.
 55. Colonna M, Spies T, Strominger J, Ciccone E, Moretta A, Moretta L, et al. Alloantigen recognition by two human natural killer cell clones is associated with HLA-C or a closely linked gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:7983-7985.
 56. Yu J, Heller G, Chewning J, Kim S, Yokoyama W, Hsu K. Hierarchy of the human natural killer cell response is determined by class and quantity of inhibitory receptors for self-HLA-B and HLA-C ligands. *J Immunol.* 2007;179:5977-5989.
 57. Lanier L. NK cell receptors. *Ann Rev Immunol.* 1998;16:359-393.
 58. Vilches C, Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Ann Rev Immunol.* 2002;20:217-251.
 59. Trowsdale J. Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes. *Immunity.* 2001;15:363-374.
 60. Thomas R, Yamada E, Alter G, Martin M, Bashirova A, Norman P, et al. Novel KIR3DL1 alleles and their expression levels on NK cells: Convergent evolution of KIR3DL1 phenotype variation? *J Immunol.* 2008;180:6743-6750.
 61. Yawata M, Yawata N, Abi-Rached L, Parham P. Variation within the human killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) gene family. *Crit Rev Immunol.* 2002;22:463-482.
 62. Martin M, Nelson G, Lee J, Pellett F, Gao X, Wade J, et al. Cutting edge: Susceptibility to psoriatic arthritis: Influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J Immunol.* 2002;169:2818-2822.
 63. Colonna M, Brooks E, Falco M, Ferrara G, Strominger J. Generation of allospecific natural killer cells by stimulation across a polymorphism of HLA-C. *Science.* 1993;260:1121-1124.
 64. Beelen D, Ottinger H, Ferencik S, Elmaagacli A, Peceny R, Trensche R, et al. Genotypic inhibitory killer immunoglobulin-like receptor ligand incompatibility enhances the long-term antileukemic effect of unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid leukemias. *Blood.* 2005;105:2594-2600.
 65. Karre K. Immunology. A perfect mismatch. *Science.* 2002;295:2029-2031.
 66. Verma S, King A, Loke Y. Expression of killer-cell inhibitory receptors on human uterine NK cells. *Eur J Immunol.* 1997;27:979-983.
 67. Moffett A, Hiby S. How does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia? *Placenta.* 2007;28(Suppl):51-56.
 68. Cook M, Moss P, Briggs D. The distribution of 13 killer-cell immunoglobulin-like receptor loci in UK blood donors from three ethnic groups. *Eur J Immunogen.* 2003;30:213-221.
 69. Alderman B, Sperling R, Daling J. An epidemiological study of the immunogenetic aetiology of pre-eclampsia. *Br Med J.* 1986;292:372-374.
 70. Moffett A, Loke Y. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:584-594.
 71. Reiner S. Development in motion: Helper T cells at work. *Cell.* 2007;129:33-36.
 72. Molina R, Romero T, Ruíz A, Heredia W, Atencio R, Taborda J. Interleucina-4 en el suero de embarazadas normales y preeclámpticas. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60:77-80.
 73. Miyaura H, Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol.* 2002;168:1087-1094.
 74. Piccinni M, Giudizi M, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol.* 1995;155:128-133.
 75. Krishnan L, Guilbert L, Wegmann T, Belosevic M, Mosmann T. T helper 1 response against *Leishmania* major in pregnant C57BL/6 mice increases implantation failure and fetal resorptions. Correlation with increased IFN-gamma and TNF and reduced IL-10 production by placental cells. *J Immunol.* 1996;156:653-662.
 76. Krishnan L, Guilbert L, Russell A, Wegmann T,

- Mosmann T, Belosevic M. Pregnancy impairs resistance of C57BL/6 to *Leishmania major* infection and causes decreased antigen-specific IFN- γ response and increased production of T helper 2 cytokines. *J Immunol.* 1996;156:644-652.
77. Kim S, Liva S, Dalal M, Verity M, Voskuhl R. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: Implications for multiple sclerosis. *Neurology.* 1999;52:1230-1238.
 78. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Serioli B, Secchi M, Villaggio B, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089:538-547.
 79. Fallon P, Jolin H, Smith P, Emson C, Townsend M, Fallon R, et al. IL-4 induces characteristic Th2 responses even in the combined absence of IL-5, IL-9, and IL-13. *Immunity.* 2002;17:7-17.
 80. Nan C, Lei Z, Zhao Z, Shi L, Ouyang Y, Song X, et al. Increased Th1/Th2 (IFN- γ /IL-4) Cytokine mRNA ratio of rat embryos in the pregnant mouse uterus. *J Reprod Dev.* 2007;53:219-228.
 81. Swain S. IL-4 dictates T-cell differentiation. *Res Immunol.* 1993;144:616-620.
 82. Holmes V, Wallace J, Gilmore W, McFaul P, Alexander H. Plasma levels of the immunomodulatory cytokine interleukin-10 during normal human pregnancy: A longitudinal study. *Cytokine.* 2003;21:265-269.
 83. Suzuki S, Kuwajima T, Yoneyama Y, Sawa R, Araki T. Maternal peripheral T-helper 1-type and T-helper 2-type immunity in nonpreeclamptic twin pregnancies. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53:140-143.
 84. Sacks G, Redman C, Sargent I. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: An intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol.* 2003;131:490-497.
 85. Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Leszczynska-Gozaelak B, Oleszczuk J. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients. *Am J Reprod Immunol.* 2002;48:381-386.
 86. Rein D, Schondorf T, Gohring U, Kurbacher C, Pinto I, Breidenbach M, et al. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T(HELPER) cells in patients with preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2002;54:133-142.
 87. Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, et al. Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1999;41:297-306.
 88. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Yoneyama K, Power G, Araki T. Relation between adenosine and T-helper 1/T-helper 2 imbalance in women with preeclampsia. *Obstet Gynaecol.* 2002;99:641-646.
 89. Game D, Lechler R. Pathways of allorecognition: Implications for transplantation tolerance. *Transpl Immunol.* 2002;10:101-108.
 90. Miyazaki S, Tsuda H, Sakai M, Hori S, Sasaki Y, Futatani T, et al. Predominance of Th2-promoting dendritic cells in early human pregnancy decidua. *J Leukoc Biol.* 2003;74:514-522.
 91. Mellor A, Munn D, Chandler P, Keskin D, Johnson T, Marshall B, et al. Tryptophan catabolism and T cell responses. *Adv Exp Med Biol.* 2003;527:27-35.
 92. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Skogh T. Lymphocyte subsets and autoantibodies in pregnancies complicated by placental disorders. *Am J Reprod Immunol.* 1995;33:31-39.
 93. Murphy S, Fast L, Sharma S. IL-10, uterine NK cells, inflammation, and pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2004;51:434.
 94. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med.* 2007;28:192-209.
 95. Clark D, Chaouat G, Gorczynski R. Thinking outside the box: Mechanisms of environmental selective pressures on the outcome of the maternal-fetal relationship. *Am J Reprod Immunol.* 2002;47:275-282.
 96. Sargent I, Germain S, Sacks G, Kumar S, Redman C. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol.* 2003;59:153-160.
 97. Medzhitov R, Janeway C. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science.* 2002;296:298-300.
 98. Kärre K, Ljunggren H, Piontek G, Kiessling R. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. 1986. *J Immunol.* 2005;174:6566-6569.
 99. Moffett A, Loke Y. The immunological paradox of pregnancy: A reappraisal. *Placenta.* 2004;25:1-8.
 100. Nuñez J, Sanabria C, Romero T. Determinación de las concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral α y de sus receptores solubles en embarazadas normales y preeclámpticas. *Invest Clín.* 2001;42:171-181.
 101. Rein D, Breidenbach M, Hönscheid B, Friebe-Hoffmann U, Engel H, Göhring U, et al. Preeclamptic women are deficient of interleukin-10 as assessed by cytokine release of trophoblast cells in vitro. *Cytokine.* 2003;23:119-125.
 102. Aure G, Lares M, Obregón O, Brito S. Evaluación de molécula-1 de adhesión vascular como indicador de activación endotelial en preeclampsia en la semana 20 de gestación. *Rev Fac Med (Caracas).* 2005;28:162-168.
 103. Molina R, Romero T, Bermúdez I, Flores J, Fuenmayor J, Núñez J, et al. Factor de necrosis tumoral- α en el suero de embarazadas normales y preeclámpticas. *Gac Méd Caracas.* 2001;109:526-531.
 104. Molina R, Romero T, Ruiz A, González E, Taborda J, Estévez J. Concentraciones séricas de factor de necrosis tumoral en el embarazo normal. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1999;59:167-171.
 105. Anim-Nyame N, Gamble J, Sooranna S, Johnson M, Steer P. Microvascular permeability is related to

- circulating levels of tumour necrosis factor-alpha in pre-eclampsia. *Cardiovasc Res.* 2003;58:162-169.
106. Nuñez J, Sanabria C, Romero T, Núñez L, Montiel I, Boscán F, et al. Óxido nítrico, malondialdehído, perfil lipídico, factor de necrosis tumoral α y sus receptores solubles en mujeres no embarazadas, gestantes normales y preeclámpticas. *Gac Med Caracas.* 2001;109:352-360.
 107. Ruiz A, Romero T, Molina R, Gonzalez E, Taborda J, Estévez J. Concentraciones séricas de interferón γ en embarazadas normales. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1999;59:173-175.
 108. Ashkar A, Di Santo J, Croy B. Interferon-gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy. *J Exp Med.* 2010;192:259-270.
 109. Ruiz A, Romero T, Molina R, Heredia W, Atencio R, Montero M. Interferón γ en el suero de pacientes con preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60:161-164.
 110. Plevyak M, Hanna N, Mayer S, Murphy S, Pinar H, Fast L, et al. Deficiency of decidual IL-10 in first trimester missed abortion: A lack of correlation with the decidual immune cell profile. *Am J Reprod Immunol.* 2002;47:242-250.
 111. Hennessy A, Painter D, Orange S, Horvath J. Placental tissue interleukin-10 receptor distribution in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2003;49:377-381.
 112. Romero T, Ruiz A, Molina R, González E, Taborda J, Estévez J. Concentraciones séricas de interleucina-10 en embarazadas normales. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1999;59:177-179.
 113. Romero T, Ruiz A, Molina R, Heredia W, Atencio R. Interleucina 10 sérica en preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60:165-167.
 114. Roth I, Fisher S. IL-10 is an autocrine inhibitor of human placental cytotrophoblast MMP-9 production and invasion. *Dev Biol.* 1999;205:194-204.
 115. Chaouat G, Ledee-bataille N, Zourbas S, Dubanchet S, Sandra O, Martal J, et al. Implantation: Can immunological parameters of implantation failure be of interest for pre-eclampsia? *J Reprod Immunol.* 2003;59:205-217.
 116. Molina R, Romero T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Méd Caracas.* 1999;107:505-516.
 117. Qiu C, Saito S, Sakai M, Ogawa K, Nagata K, Williams M. Plasma granulysin concentrations and preeclampsia risk. *Clin Biochem.* 2006;39:1016-1021.
 118. Madazli R, Aydin S, Uludag S, Vildan O, Tolun N. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:797-802.
 119. Neale D, Demasio K, Illuzi J, Chaiworapongsa T, Romero R, Mor G. Maternal serum of women with pre-eclampsia reduces trophoblast cell viability: Evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2003;13:39-44.
 120. Reyna E, Prieto M, Torres M, Reyna N, Mejía J. Peroxidación lipídica en embarazos con preeclampsia y diabetes. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;62:93-96.
 121. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol.* 2007;29:151-162.

DIRECCIÓN

Hospital Central “Dr. Urquinaona”.
 Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia.
 Venezuela.
 Teléfono: 0416-2605233.
 E-mail: sippenbauch@gmail.com