



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANTÍGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y HLA-G Y EMBARAZO

TOBAR VITORES ALEX CESAR
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANTÍGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y HLA-G Y
EMBARAZO

TOBAR VITORES ALEX CESAR
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ANTÍGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y HLA-G Y EMBARAZO

TOBAR VITORES ALEX CESAR
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

LAM VIVANCO ADRIANA MERCEDES

MACHALA, 06 DE SEPTIEMBRE DE 2023

MACHALA
06 de septiembre de 2023

Antígeno de histocompatibilidad y HLA-G y embarazo

por Alex Cesar Tobar Vítores

Fecha de entrega: 03-ago-2023 10:08a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2140859811

Nombre del archivo: Reactivo_AlexTobarV.pdf (504.57K)

Total de palabras: 2748

Total de caracteres: 14656

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, TOBAR VITORES ALEX CESAR, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Antígeno de histocompatibilidad y HLA-G y embarazo, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 06 de septiembre de 2023



TOBAR VITORES ALEX CESAR
0706143575

RESUMEN

Los sistemas ABO y Rh son de gran importancia clínica porque pueden establecer que cada persona tenga una particularidad sanguínea, esta diferencia puede ocasionar una incompatibilidad sanguínea si dos personas con tipo de sangre distinto interactúan. Esto puede ocurrir en trasplante de órganos, injertos y en el embarazo, debido a que cuando ingresa un cuerpo extraño al organismo, se activa el sistema de histocompatibilidad y trabaja para reconocer las células extrañas y eliminarlas. Este estudio de revisión se centra en el embarazo donde se presenta el caso de un paciente con Rh negativo cuyo padre es Rh positivo dando en el producto un trastorno de incompatibilidad sanguínea que ocasiona una enfermedad hemolítica en el feto. Se conoce que la madre tiene una serie de mecanismos inmunológicos que actúan de manera independiente pero cuando se unen evitan que el feto sea rechazado y pueda crecer con normalidad. Aquí se detallan los antígenos de histocompatibilidad HLA-G en el embarazo, que forman la manifestación de la inmunogenicidad hacia las células T, pues la réplica del sistema inmunitario interpretando el mecanismo de acción ante la respuesta inmunológica.

Palabras claves: Incompatibilidad, HLA-G, embarazo, Antígeno Rh.

ABSTRACT

The ABO and Rh systems are of great clinical importance because they can establish that each person has a blood particularity, this difference can cause blood incompatibility if two people with different blood types interact. This can occur in organ transplants, grafts, and in pregnancy, because when a foreign body enters the body, the histocompatibility system is activated and works to recognize the foreign cells and eliminate them. This review study focuses on pregnancy where the case of a patient with Rh negative whose father is Rh positive giving in the product a blood incompatibility disorder that causes a hemolytic disease in the fetus is presented. It is known that the mother has a series of immunological mechanisms that act independently but when they come together they prevent the fetus from being rejected and can grow normally. Here, the HLA-G histocompatibility antigens in pregnancy are detailed. These HLA molecules produced by the major histocompatibility complex participate in the presentation of antigens to T lymphocytes and allow the activation of critical processes in the generation of the immune response¹ through the interpretation of the mechanism of action against the immune response.

Keywords: Incompatibility, HLA-G, pregnancy, Rh Antigen.

INDICE

RESUMEN.. 1

ABSTRACT.. 2

<u>1. INTRODUCCION</u>	
<u>2. OBJETIVO</u>	<u>5</u>
<u>3. DESARROLLO</u>	<u>6</u>
<u>3.1 Tipificación Sanguínea</u>	<u>6</u>
<u>3.2 Anticuerpos del sistema Rh</u>	<u>6</u>
<u>3.3 Sistema de histocompatibilidad</u>	<u>7</u>
<u>3.4 Antígeno HLA-G</u>	<u>8</u>
<u>METODOLOGÍA</u>	<u>9</u>
<u>RESOLUCION DEL CASO PRACTICO (DISCUSION)</u> <u>9</u>	
<u>¿Como se lleva a cabo la incompatibilidad sanguínea, en la paciente?</u>	<u>9</u>
<u>¿Cual es mecanismo de acción del organismo frente a esta reacción inmunológica?</u>	<u>10</u>
<u>4. CONCLUSIÓN</u>	<u>11</u>
<u>BLIBLIOGRAFIA</u>	<u>12</u>

1. INTRODUCCION

Actualmente la tipificación sanguínea se divide en 8 grupos que se delimitan por la existencia de antígenos o la falta de estos. Su función es proteger al organismo originando una respuesta inmune, si se encuentra alguna sustancia desconocida al cuerpo². Los 8 grupos sanguíneos son antígenos codificados según la sucesión genética de bases y leyes mendelianas clasificándose como: sistema ABO (A, B, AB, 0) y un sistema Rh que define si es positivo o negativo. En las primeras semanas el recién nacido producirá antígenos, es así que si cuenta con el antígeno 0, producirá anticuerpos contra el antígeno A y B³. Actualmente los sistemas ABO y Rh son de gran importancia clínica debido a que pueden determinar que cada persona tenga una particularidad, y sus antígenos pueden hallarse en la membrana de los glóbulos rojos⁴. Una diferencia entre antígenos puede provocar una sensibilización Rh conocida como incompatibilidad sanguínea o enfermedad hemolítica del feto, enfermedad que se presenta en un embarazo donde la madre tiene un grupo sanguíneo distinto al feto que está formándose en su placenta. Es ocasionada por aloanticuerpos IgG anti M divididos en inmuno globulinas de tipo B generadas por la madre, e inmuno globulinas de tipo M que traspasan la placenta en forma de pentámeros⁵.

Se presenta el caso de un paciente con Rh negativo cuyo padre es Rh positivo dando en el producto un trastorno de incompatibilidad sanguínea que ocasiona una enfermedad hemolítica en el feto. Durante el embarazo los anticuerpos de la paciente atraviesan la placenta y atacan al antígeno Rh positivo del feto y debido a esto se pueden producir cierto tipo de enfermedades tales como ictericia, anemia, insuficiencia cardíaca y agrandamiento de órganos, y en caso más graves pérdida o muerte fetal⁶.

El estudio que se propone a continuación está enfocado en el análisis de las causas y factores que contribuyen al surgimiento de la incompatibilidad de grupo y factor de la sangre, afectando también la condición clínica del feto y su madre, y como una detección rápida puede evitar una serie de complicaciones, como es un aborto espontáneo, preeclampsia en el caso de la madre, mientras que cuando nazca él bebe puede tener ictericia, taquicardia, anemia, abdomen grande⁷.

2. OBJETIVO

Analizar los antígenos de histocompatibilidad HLA-G en el embarazo, mediante la interpretación del mecanismo de acción frente a la respuesta inmunológica para comprender el proceso de incompatibilidad sanguínea.

3. DESARROLLO

3.1. Tipificación Sanguínea

El sistema ABO reconoce que el plasma contiene ciertos anticuerpos que interactúan con el antígeno que no está presente en los glóbulos rojos. También se sabe que el medio ambiente puede contener polisacáridos como los antígenos A y B (anticuerpos naturales) que se protegen de este, provocando diferencias entre los tipos de sangre. Hay cuatro grupos ABO³:

Grupo

Grupo A

Los globulos rojos estan conformados por proteinas A, en el mundo el 36% de personas es A+/A-.

Grupo B

Conformados por proteinas B, este grupo no es muy comun siendo un 11% de personas que lo conforman.

Grupo AB

Conformados por proteinas AB, es el grupo con un porcentaje de 5% a nivel mundial, haciendolo el menos comun, en comparacion con los demas grupos del sistema.

Grupo 0

Este grupo no contiene proteinas de grupo A o B, pero es el grupo mas comun a nivel mundial, haciendolo donante universal².

3.2 Anticuerpos del sistema Rh

Los hematíes tienen en la superficie extracelular una serie de glicoproteínas conocidas como antígenos, los cuales tienen la capacidad de generar una respuesta inmune bajo ciertas condiciones, como el ingreso de los mismos en la circulación materna. En este caso, si un eritrocito fetal tiene antígenos en su superficie que corresponden al Rh (D) positivo, al entrar en contacto con el sistema inmune materno de una mujer Rh (D) negativo, este será identificado como extraño y desencadenará una serie de procesos que finalmente llevarán a la formación de anticuerpos contra este antígeno, que reciben el nombre de anti-D. Dicho proceso puede producirse muy tempranamente dado que desde la cuarta semana del embarazo aparece el antígeno Rh (D)⁸.

El tipo de sangre del bebé es heredado de la madre y el padre. Pero si la madre es Rh negativo y el padre positivo, el bebé tiene un 50% de posibilidades de ser Rh positivo. Sin embargo, la co-inmunidad solo ocurrirá si la sangre Rh positiva del bebé ingresa al torrente sanguíneo de la madre. En la mayoría de los embarazos, la sangre de la madre y la sangre del bebé no se mezclan. La sangre del bebé puede entrar en contacto con la sangre de la madre en los siguientes casos² :

- Aborto espontáneo: puede darse en las primeras 20 semanas del embarazo
- Aborto inducido: Es la interrupción voluntaria del embarazo.
- Embarazo ectópico: tiene lugar cuando el embrión se implanta fuera de la cavidad uterina y crece fuera del útero.
- Traumatismo durante el embarazo: es la causa más frecuente de morbimortalidad fetal.
- Amniocentesis (u otros procedimientos invasivos relacionados con el embarazo): es una prueba prenatal común en la cual se extrae una pequeña muestra del líquido amniótico que rodea al feto para analizarla.

3.3 Sistema de histocompatibilidad

El complejo mayor de histocompatibilidad es una familia de genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6, cuya función es la codificación de moléculas, tipo de glucoproteína, que se denominan antígenos leucocitarios humanos (HLA, acrónimo inglés de *human leukocyte antigen*). Estas moléculas HLA producidas por el complejo mayor de histocompatibilidad participan en la presentación de antígenos a los linfocitos T y permiten la activación de procesos críticos en la generación de la respuesta inmunitaria¹.

El complejo mayor de histocompatibilidad se divide en tres subgrupos:

Subclase	Moléculas	Acción
Clase I	<ul style="list-style-type: none"> • A • B • C • E • F • G 	Sintetiza moléculas que transportan partículas de virus al área de la célula en donde el sistema inmunitario la disuelve. Los antígenos extraños, representados por la clase I del MHC, también captan a las células T citotóxicas, llamadas del mismo modo CD8+, encargadas de destruir a las células ¹ .
Clase II	<ul style="list-style-type: none"> • DP • DM • DO • DQ • DR 	Muestran antígenos desde la periferia de la célula hacia los linfocitos T. Estos antígenos específicos incentivan la proliferación de células T auxiliares (TH), conocidas como células CD4+, lo que hace que las células B creadoras de anticuerpos produzcan los mismos ¹ .

Clase III

Encargadas de codificar moléculas intervienen en la reacción del sistema inmune⁹.

Existen 3 clases de linfocitos que actúan en el reconocimiento alogénico, llamados células naturales killer, células T y células B. En donde las células T son configuradas para la respuesta adquirida siendo una parte importante en la respuesta inmunitaria, por otro lado, las células NK son configuradas por la respuesta innata y son parte de la respuesta inmunitaria citotóxica, por último, las células B conforman la respuesta adquirida¹.

Se ha identificado que el antígeno de histocompatibilidad HLA-G que se expresa en las células trofoblásticas y puede proteger a la placenta del rechazo. Durante el primer trimestre, las células NK y las células asesinas de granulocitos grandes que atacan a los leucocitos¹⁰. Los macrófagos pueden inhibir la proliferación de linfocitos, la expresión del receptor de interleucina 2 y la producción de esta citocina. Esta interleucina 2 tiene un papel importante en el rechazo del injerto y en la respuesta del receptor de anticuerpos anti-interleucina 2, lo que puede permitir la prolongación de la supervivencia del injerto y un mayor porcentaje de los niveles de interleucina-2 detallados en un embarazo normal¹¹.

3.4. Antígeno HLA-G

El antígeno HLA tiene un papel fundamental dentro del sistema de histocompatibilidad, se encarga de registrar que células son extrañas al organismo, determinando si un paciente acepta el tejido implantado, un órgano o un feto. Forma un complejo individual de tejidos único en cada persona¹², su componente puede distribuirse entre la clase I, II y III del CMH y para poder precisar de cual se habla debe conocerse el origen genético¹³. En el grupo I (Ib) acepta 7 isoformas y resulta de otros tipos de empalme de ARN inmaduro; 4 están unidos a la membrana (HLA G1, -G2, -G3, -G4) y los otros 3 tipos son solubles (HLA-G5, -G6, -G7). La HLA-G tiene un rol protector, se muestra de manera distintiva en la relación entre el "feto" y la madre, donde juega un papel importante en la promoción del nivel de tolerancia en el bebé semi-alogénico y la protección de la madre. Todos los isomorfos solubles y unidos a la membrana de HLA-G comparten un dominio extracelular común que, al interactuar con la molécula CD8, además estas células son reguladas por este antígeno^{13 14}.

La manifestación de las moléculas HLA-G en las células trofoblásticas comienza en el primer trimestre y continúa durante todo el embarazo. Algunos autores argumentan que pudo haber existido antes como parte del blastocisto. La máxima expresión se observa en el citotrofoblasto

extra veloso, El efecto de esta molécula sobre el sistema inmunológico y su fuerte expresión en el trofoblasto muestra que estas moléculas ayudan a proteger al feto semi-alogénico de la lisis por parte de las células NK y los linfocitos T citotóxicos. Algunos estudios sugieren que las moléculas HLA-G de la placenta pueden ayudar a la eliminación de las células T CD8+ alo reactivas de la madre en la zona del feto a través de la vía CD95/CD.95L^{15 16}.

HLA-G inhibe la citólisis de NK de manera directa e indirecta:

Forma directa

Implica la interacción con los receptores inhibidores de NK llamados KIR (receptores inhibidores asesinos); incluye ILTLIRI (presente en células NK, células mielomonocíticas, linfocitos T y B), ILT4/LIR2 (expresado exclusivamente en monocitos, macrófagos y células NK débiles) y KIRDL4 (expresado en linfocitos NK y T)¹⁴.

Forma indirecta

interacción con el receptor HLA-E (expresado en NK) CD94\NKG2 (miembro de la superfamilia de lectinas C), que contiene un péptido producido por HLA-G que inhibe la activación de NK. HLA-E participa en la regulación ascendente y descendente de la citotoxicidad de NK¹⁴.

METODOLOGÍA

La metodología utilizada en este reactivo practico fue netamente bibliográfica, se desarrolló una búsqueda de material en Google académico, revistas científicas en donde resaltan nombres como Scielo, Elsevier, Dialnet y Redalyc, además se tuvo acceso al repositorio de la UTMACH, así como repositorios de algunas universidades reconocidas a nivel nacional donde se revisaron tesis de grado y trabajos académicos relacionados al tema de este reactivo.

DISCUSION

Como se ha mencionado la histocompatibilidad cumple la función de ser la primera línea de defensa, es decir se encarga de reconocer lo extraño de lo propio, este concepto se aplica cuando un paciente tiene un procedimiento quirúrgico como un trasplante, injerto, o un embarazo, en este sistema actúan células T, células B y células NK, sin embargo un antígeno de histocompatibilidad conocido como HLA, se encarga de inhibir esta defensa y hacer más dócil

o nocivo el tiempo que este cuerpo extraño al organismo permanezca dentro induciendo una inmunotolerancia, esta respuesta puede ser innata o adaptativa. Coincidiendo con Becerra Romero (2022) nos afirma en su artículo que “El HLA-G está relacionado con la inducción de tolerancia materno fetal.” Interviniendo directamente en la diferenciación, proliferación, citólisis, citoquina y secreción del sistema innato, por medio de las células T,B,NK¹⁷

Sistema inmune en el embarazo

El embarazo es considerado como un trasplante alógeno, es por ello que varios autores han aportado con estudios sobre los mecanismos de inmunoregulación, Villalobos Vargas (2019) se destaca por definir estos mecanismos involucrados en la respuesta inmune humoral y sistémica.

Respuesta inmune sistémica	Respuesta inmune humoral
Capacidad para suprimir la respuesta alógena a los aloantígenos paternos. los monocitos maternos se enfrentan a las células paternas irradiadas, se demuestra una fuerte respuesta a los antígenos de histocompatibilidad paternos.	Induce la producción de anticuerpos y autoanticuerpos anti leucémicos por parte del padre. Estos últimos, tanto antinucleares como antifosfolípidos.

Es necesario establecer que la placenta es la única estructura que proporciona una interfaz entre la sangre materna y fetal, para el intercambio de gases, nutrientes y productos de desecho. Autores como Marañón-Cardonne, Tatiana., Et. Al. (2021) afirman que “en el proceso de comunicación entre la madre y el feto, existen varios mecanismos de inmunotolerancia”¹⁸; como moléculas HLA-G en células trofoblásticas, síntesis de factores reguladores como citoquinas y hormonas, equilibrio de citoquinas Th1 y Th2, apoptosis, producción de factor de crecimiento transformante beta (TGF) - α del fenotipo inmunosupresor de células T reguladoras¹⁹

Es así que la incompatibilidad sanguínea se produce al momento de que los anticuerpos de la paciente Rh negativo no reconocen al menos 1 mililitro de sangre con antígenos Rh positivos del feto²⁰, por lo tanto, a partir de que los antígenos del feto entren en contacto con la sangre de la madre a través del cordón umbilical, el sistema inmunológico reconoce las células Rh del bebé como extrañas y produce anticuerpos que atacan las células del bebé. interrumpiendo la circulación de glóbulos rojos cuando los anticuerpos anti-Rh cruzan del torrente sanguíneo hacia el feto, provocando sensibilización en el parto¹⁶. Sin embargo, al usar una vacuna

preparada para madres Rh negativas, conocida como gammaglobulinas, se pueden evitar que la madre produzca anticuerpos contra el recién nacido¹.

Una mujer Rh negativa expuesta al antígeno D desarrollará dos tipos de respuesta:

los eritrocitos fetales pasan a la madre durante el embarazo (20-30%), pero especialmente durante el parto (70-80%). Los antígenos darán lugar a una gran reacción caracterizada por la formación de

Respuesta 1: anticuerpos (IgM) que no atraviesan la placenta debido a su tamaño, por lo que la enfermedad hemolítica perinatal al inicio del embarazo es rara y puede ocurrir si la mujer ya lo sabe, ya sea por transfusiones de sangre o porque los padres son adictos a las drogas¹⁷.

Respuesta 2: Esto sucede durante el segundo embarazo, y debido a una nueva exposición al mismo antígeno, esta segunda respuesta es provocada por la formación de anticuerpos IgG, que atraviesan fácilmente la barrera placentaria y provocan la destrucción progresiva de los glóbulos rojos¹⁷.

Conducta obstétrica

Fernández Pérez (2000) nos indica que la gestante debe considerarse de alto riesgo, y cumplir con una serie de exámenes como ecografías seriadas que permitan tener un control de la condición del feto y dependiendo de los resultados de índice lecitina/esfingomielina y del espectrofotométrico del líquido amniótico, se analiza si debe realizarse una cesárea en la semana 32 de gestación. Por otro lado si la paciente ha sido vacunada las primeras 72 horas siguientes al desprendimiento placentario²¹ con la inmunoglobulina anti-D la cesárea puede ocurrir en las semanas 36 o 37 de gestación²².

4. CONCLUSIÓN

Ahora que hemos visto lo anterior, se logró el análisis del caso clínico planteado, ejecutando correctamente el objetivo con el que se han resuelto las preguntas planteadas. Se determinó la función que tiene el antígeno HLA-G del sistema de histocompatibilidad, cuál es su mecanismo de acción en el embarazo y cómo interactúa con las células Natural killer, células T y B, completando así, su rol protector. Se consiguió determinar cómo afecta la incompatibilidad por Rh a la madre y al feto y cómo se lleva a cabo el proceso de defensa desde la primera semana de gestación. Es importante recalcar que la madre lleve un control prenatal de forma periódica con una hemoclasificación adecuada de su embarazo, para determinar si debe seguir tratamiento, realizarse exámenes más detallados o administrarse antiglobulina D, para evitar complicaciones como preeclampsia, enfermedades en el feto.

BLIBLIOGRAFIA

- (1) Rodríguez-purata, J.; Cervantes-bravo, E. Conceptos Básicos En Inmunología de La Reproducción :Revisión Narrativa de La Bibliografía. *Ginecol. Obstet. Mex.* **2020**, *88* (10), 692–699. <https://doi.org/https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.4301>.
- (2) Villarroel, C. D. Riesgo de Sensibilización de Embarazadas Rh (-) En Un Hospital Público de La Provincia de Formosa En El Año 2017. *Tesis Dr. Univ. Concepción del Uruguay--CRR.* **2019**, *561* (3), S2–S3.
- (3) Márquez-Benítez Yusselby;Lancheros-Silva, Adriana; Díaz-Chaves, E. Grupos Sanguíneos y Su Relación Con Los Niveles Plasmáticos de Factor Von Willebrand. *Univ. y Salud* **2019**, *21* (3), 277–287. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.22267/rus.192103.165>.
- (4) Alcocer-Diaz, S.; Preciado-Valencia, H.; Zamora-Llanos, L.; Acebo-Gutiérrez, J. Factor Rhesus: Manejo En El Embarazo. *Polo Conoc.* **2021**, *6* (9), 441–461. <https://doi.org/10.23857/pc.v6i9.3047>.
- (5) Alvarez Barreno, A. L. Determinación de La Incompatibilidad Sanguínea Mediante La Prueba de Coombs Indirecto En Mujeres Embarazadas. *Univ. Nac. Chimborazo.* **2021**, No. 1, 1–61.
- (6) Lopez Carvajal, María Judith; Viteri Luzuriaga, Ana Belen; Frías Ponce, Gabriela Melissa; Quinto Mina, H. M. Implicaciones Clínicas de Incompatibilidad RH Entre Feto - Madre, Riesgos y Tratamiento. *Rev. Cient. Dominio las ciencias* **2018**, *7* (6), 40–45. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i6.2391>.
- (7) PONCE ALBARRASÍN, E. M. INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INCOMPATIBILIDAD SANGUÍNEA DE GRUPO Y FACTOR EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO INGRESADOS EN EL ÁREA DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL ALFREDO NOBOA MONTENEGRO. *Fac. CIENCIAS MÉDICAS CARRERA Med. Proy.* **2018**.
- (8) Zapata-Cardona, L. M.; Martínez Sanchez, L. M.; Jaramillo-Jaramillo, L. I. Incompatibilidad Rh e Isoinmunización En La Gestante Rh Incompatibility and Isoimmunization in Pregnant Women. *Rev. Cuba. Med. Gen. Integr.* **2020**, *46* (1), 1–13.
- (9) Vega Robledo, G. B. Complejo Mayor de Histocompatibilidad. *Rev. Fac. Med. UNAM* **2009**, *52* (2), 86–89.
- (10) Valdivia Briceño, C. Factores de Riesgo Perinatales Asociados a Morbimortalidad Perinatal En Hijo Nacido de Madre Con Preeclampsia Severa , Síndrome de Hellp y Eclampsia En El Hospital Santa Rosa Durante El Año 2016. *Univ. RICARDO PALMA Fac. Med. HUMANA Man. HUAMÁN Guerr.* **2018**.
- (11) Inocente-Chahuaylacc, R. .; Sandoval-Gonzales, R. “Factores Predisponentes Asociados a Preeclampsia En Gestantes Del Hospital Regional Docente Materno Infantil ‘El Carmen’ 2018.” *Univ. Priv. HUANCAYO “FRANKLIN ROOSEVELT” Fac. CIENCIAS LA SALUD Esc. ACADÉMICO Prof. Obstet. TESIS* **2018**.

- (12) Castillo Cruz, F.; Verónica, F. C. Complicaciones Durante El Embarazo En Pacientes Con Hipertensión Arterial En La Maternidad Mariana de Jesús. *Tesis Dr. Univ. Guayaquil, Fac. Ciencias Medicas* **2018**.
- (13) Grille-Cancela, Z. Patrón de Expresión de Los Niveles Séricos de HLA-G y Su Relación Con La Evolución Clínica de Los Pacientes Tras El Trasplante Cardíaco. *Tesis Dr. UDC / 2023 Programa Of. Dr. en Ciencias la Salud. Univ. la Coruña* **2023**.
- (14) Morera Barrios, Luz M; Alfonso Valdés, María E; Ustáriz García, Catalino; García García, María de los A.; Guerreiro Hernández, Ana M.; Lam Díaz, R. M. Antígenos de Histocompatibilidad HLA-G y Embarazo HLA-G Histocompatibility Antigens Related to Pregnancy HLA-G : EXPRESIÓN , POLIMORFISMO Y FUNCIÓN. *Rev. Cuba. Hematol. Inmunol. y Hemoter.* **2010**, 26 (1), 1–11.
- (15) Alfonso Valdés, M. HLA-G: ¿molécula Inductora de Inmunotolerancia? *Rev. Cuba. Hematol. Inmunol. y Hemoter.* **2009**, 25 (2), 8–17.
- (16) Barañao, R. I. Redalyc. Inmunología Del Embarazo. *Invest. Clin.* **2011**, 52 (2), 175–194.
- (17) Prada Cubillos, Y. P. Evaluación de La Utilidad de La Molécula HLA-G Soluble (SHLA-G1 y HLA-G5) Como Un Potencial Biomarcador Para El Diagnóstico Oportuno Del Cáncer Gástrico. *Univ. Dist. Fr. José Caldas Fac. Ciencias y Educ. Licenciatura en Biol.* **2019**.
- (18) Marañón-Cardonne, Tatiana.; Mastrapa-Cantillo, Kenia.; Zaldívar-Rosales, Y. Inmunología Del Embarazo e Infección Por COVID-19 : Una Revisión En El Contexto Actual Immunology of Pregnancy and COVID-19 Infection : A Review in the Current Context. *Rev. Cuba. Hematol. Inmunol. y Hemoter. Numer. Espec. sobre COVID-19* **2021**, 37 (7(Supl. 1)), 1–20.
- (19) Pozo Vallejo, M. A. “CONDUCTA OBSTÉTRICA EN SECUNDIGESTA DE 28 AÑOS DE EDAD CON EMBARAZO DE 39.2 SEMANAS CON INCOMPATIBILIDAD RH.” *Tesis de Licenciatura. Babahoyo: UTB-FCS, 2022.* **2022**, 33 (1), 1–12.
- (20) Rincón, V.; Manrique, E. HLA-G : Su Importancia Inmunológica. *Nov. - PUBLICACIÓN CIENTÍFICA* **2006**, 6, 91–99.
- (21) Rodríguez Carranza, R. Inmunoglobulina Anti-d: Inmunoglobulinas. *Vademécum Académico Medicam. McGraw Hill.* <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=903714> **31** **2015**.
- (22) Fernández Pérez, M.L; Lombardía Prieto, J. ; Sánchez Jiménez, J. M. ; Sánchez-Dehesa Moreno, A. Formación Continuada Isoinmunización Rh. Revisión de Conjunto. *Serv. Ginecol. y Obstet. Hosp. Virgen la Salud. Toledo* **2000**, 26, 530–534.