Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría, XXVI, 349, 1985

REVISION

Situación inmunitaria del recién nacido humano

I. INMUNIDAD INESPECIFICA. INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA

A. ROMO, F. LORENTE, J. A. GONZÁLEZ MATEOS, V. SALAZAR

RESUMEN: Los autores revisan la bibliografía referente a la funcion del sistema inmunitario específico e inespecífico en el recién nacido humano. En esta primera parte estudian la inmunidad inespecífica y los componentes humorales de la específica. Tanto aquélla como ésta son cuantitativa o cualitativamente deficientes en esta edad y esta situación debe tenerse en cuenta al considerar la elevada incidencia de las infecciones en las primeras semanas de la vida. PALABRAS CLAVE: NEONATO. INMUNIDAD INESPECÍFICA. INMUNIDAD HUMORAL ESPECÍFICA.

IMMUNE CONDITIONS OF THE HUMAN NEWBORN. I. NON-SPECIFIC IMMUNITY. HUMORAL ESPECIFIC IMMUNITY (SUMMARY): Authors review present knowledge on the function of the specific and non-specific branches of the immune system in human newborn. In this first part they study the non-specific immunity and the humoral components of the specific immune system. They are quantitative or qualitatively deficients at this age and these deficiencies must be accounted for the increased incidence of infections in the first weeks of life. KEY WORDS: NEONATE. NON-SPECIFIC IMMUNITY. HUMORAL SPECIFIC IMMUNITY.

Desde el momento en que el recién nacido abandona el ambiente uterino se ve expuesto a numerosos antígenos extraños. Comoquiera que su sistema inmunológico no es completamente competente las infecciones constituyen una de las causas más importantes de morbimortalidad perinatal. Esta minusvalía funcional del sistema inmune ha sido objeto de atención preferente para numerosos grupos de investigadores, habiéndose observado deficiencias tanto en la inmunidad inespecífica como en la específica (1, 2).

Sección de Inmunología y Alergia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

En las líneas que siguen pasaremos revista a los conocimientos de que se dispone en el momento actual acerca de la situación del sistema inmune en el período neonatal del ser humano.

1. INMUNIDAD INESPECÍFICA (Tabla I/1)

TABLA I/1. INMUNIDAD INESPECIFICA NEONATAL (I)

INMUNIDAD INESPECÍFICA HUMORAL (SISTEMA DE COMPLEMENTO)	
• Nivel sérico	Deficiente
• Función	
Poder opsónico	Deficiente
Poder quimiotáctico	Deficiente
INMUNIDAD INESPECÍFICA CELULAR	
Fagocitos polimorfonucleares	
Adherencia	Normal
Receptores de superficie	Normales
Movilidad espontánea	Result. discordantes (Normal o deficiente)
Movilidad quimiotáctica	Deficiente (Q. verdadera normal)
Movilidad quimioquinética	Deficiente
Metabolismo	
Consumo de oxígeno en reposo	Aumentado
Producción superóxido	Normal
Formación hidroxilo	Deficiente
Quemiluminiscencia	Deficiente
Reducción NBT	Result. discordantes (Normal o deficiente)
Fagocitosis	
Condiciones óptimas	Normal
Situación emergencia	Deficiente
Actividad bactericida	
Condiciones óptimas	Normal
Situación emergencia	Deficiente
Actividad candidicida	Deficiente

1.1. *Inmunidad humoral inespecífica*

El sistema del complemento sérico presenta en el recién nacido humano una deficiencia cuantativa y cualitativa. El nivel medio de la acti-

vidad hemolítica total y las concentraciones de los diferentes componentes son aproximadamente la mitad de las observadas en sus madres respectivas, a excepción de la del C9, que es del 10-20 % de la del suero materno (1, 2). Como las mujeres gestantes tienen un complemento elevado, la comparación con adultos normales muestra que la mitad de los recién nacidos tienen un nivel situado entre el 60 y 90 % del observado en aquéllos (2, 3).

a) *Poder opsónico del suero.* Hace más de ochenta años se acuñó el término «opsoninas» para designar a las sustancias que facilitaban la ingestión de las partículas extrañas, siendo las más importantes las inmunoglobulinas, termostables, y el sistema de complemento, termolábil. La actividad opsónica del suero de cordón umbilical está disminuida, como resulta lógico dada su dependencia de factores cuya concentración está disminuida en el recién nacido (1-4).

b) *Poder quimiotáctico del suero.* El suero del recién nacido humano presenta una disminución de factores quimiotácticos generados espontáneamente o derivados de la activación del complemento, tanto por la vía clásica como por la vía alternativa (1-3, 5, 6).

1.2. Inmunidad celular inespecífica

A) *Sistema fagocitario polimorfonuclear: Adherencia.* La adherencia del polimorfonuclear neutrófilo (PMN) a diferentes substratos es comparable en el recién nacido humano y en el adulto según ciertos autores (2, 5, 7), mientras otros la encuentran disminuida (8).

Movilidad espontánea. La movilidad espontánea de los PMN del neonato ha ofrecido resultados contradictorios, y mientras algunos investigadores han encontrado resultados normales (9), otros la han encontrado significativamente disminuida (2, 5, 10).

Movilidad quimiotáctica. Se ha demostrado que los PMN de recién nacido tienen una deficiencia marcada en su quimiotactismo, tanto si se estudia con cámaras de BOYDEN como con placas de agarosa (2, 9-11). Se ha comprobado que son capaces de orientarse adecuadamente en respuesta a un gradiente de factores quimiotácticos, siendo su movilidad deficiente a causa de una disminución en su velocidad de locomoción (10), es decir, la quimiotaxis verdadera es normal mientras son deficientes la movilidad espontánea y la quimioquinesis (10, 12).

No se ha encontrado ningún inhibidor o inactivador de la quimiotaxis en el suero de los recién nacidos (2, 10). Se ha pretendido explicar, al menos parcialmente, esta disminución de la movilidad por la presencia proporcionalmente mayor de formas celulares inmaduras (5), sin embargo, otros autores encuentran una mayoría considerable de formas morfológicamente maduras (2). Una anomalía del sistema de microtúbulos queda descartada, dada la normalidad de la adherencia y de la quimiotaxis verdadera (10, 13). Tampoco es probable una alteración del sistema de microfilamentos porque una interacción normal actina miosina es necesaria para la fagocitosis y como veremos seguidamente, esta función es normal en el recién nacido cuando el PMN de encuentra en condiciones ambientales adecuadas (10). El estudio de la quimiotaxis mediante filtros con poros de un diámetro menor exacerba la deficiencia mientras el empleo de otros con poros de mayor tamaño permite la corrección «in vitro» de esta anomalía (2, 10) y estudios de elastimetría han demostrado que los PMN del neonato son más rígidos que los de adultos normales, por lo que puede concluirse que la deficiencia en la movilidad del neutrófilo en el período neonatal probablemente se debe a una insuficiente deformabilidad de la membrana celular (1, 2, 10, 11).

Receptores de la superficie del PMN. Aunque se dispone de poca información acerca del desarrollo de receptores de membrana para el fragmento Fc de la IgG (Subclases IgG1 e IgG3, principalmente), para IgA, C4b, C3b y C3d en el PMN del recién nacido, se ha descrito su presencia en una proporción similar a la observada en el neutrófilo del adulto (1, 2, 14).

Actividad metabólica. En situación de reposo funcional, el PMN del neonato consume doble cantidad de oxígeno que el de su madre. Tras estimulación por fagocitosis, los consumos de glucosa y oxígeno aumentan de forma comparable a los del sujeto adulto, siendo menor su efecto sobre la activación de la vía hexosa monofosfato (1, 2, 15).

Aunque la producción de anión superóxido es comparable en recién nacidos y adultos, la formación de radicales hidroxilo es notablemente inferior en el neonato y la generación de quemiluminiscencia está disminuida (2, 11, 15, 16). La reducción de Nitroazul de tetrazolio (NBT) ha mostrado resultados contradictorios, debidos posiblemente a diferencias en la metodología empleada por los diversos investigadores (1, 2).

Fagocitosis de PMN. En condiciones óptimas, los PMN del neonato muestran una adecuada actividad fagocitaria «in vitro» (1, 2, 11, 14)

mientras que a concentraciones subóptimas de suero aquélla está disminuida en comparación con el adulto (1, 11). Esta menor actividad es también observable «in vivo» en situaciones patológicas, como acidosis, diarrea, hiperbilirrubinemia, etc. (17).

El hecho de que el PMN del neonato fagocite defectuosamente en condiciones séricas subóptimas podría deberse a anomalías sutiles de los receptores de membrana, no apreciables con la metodología habitualmente empleada, o a deficiencias en el proceso posterior de interiorización. La observación de una adherencia normal hace pensar que la causa más probable sea un defecto posterior a la fase de adherencia (14), aunque también se ha comprobado que la ingestión es en sí normal (2). Algún autor ha relacionado esta deficiente actividad fagocitaria en situaciones de emergencia con la menor deformabilidad celular que daría lugar a una deficiencia sólo evidente en tales circunstancias extraordinarias (1).

Actividad bactericida. El poder bactericida del PMN en esta edad de la vida ha ofrecido resultados discordantes que van desde la observación de una disminución evidente a una absoluta normalidad. En condiciones experimentales óptimas, la capacidad bactericida de los PMN del recién nacido es normal, excepto para *C. albicans* que está disminuida. En cambio, en situaciones de emergencia, como las mencionadas más arriba, o en condiciones desfavorables «in vitro», por ejemplo aumentando la relación bacterias: PMN, la capacidad bactericida muestra una extraordinaria labilidad en esta edad, disminuyendo en mayor proporción que en el adulto normal (1, 2, 11).

B) *Sistema fagocitario mononuclear* (Tabla I/2): Este sistema celular incluye a los monocitos de sangre periférica y a los macrófagos tisulares.

TABLA I/2. INMUNIDAD INESPECIFICA NEONATAL (II)

FAGOCITOS MONONUCLEARES	
Movilidad quimiotáctica	Result. discordantes (Normal o deficiente)
Respuesta linfoquinas adultos	Normal
Fagocitosis	Normal
Actividad bactericida	Normal
Presentación antígenos	Result. discordantes (Normal o deficiente)
Citotoxicidad	Normal
Actividad supresora	Deficiente

La mayoría de los trabajos tendentes a identificar estas células mediante el antisuero monoclonal OKM1 coinciden en señalar que en esta etapa de la vida se encuentra una mayor proporción de las mismas (18). Sin embargo, se calcula que sólo la mitad de estas células son realmente monocitos. La interpretación de la naturaleza del resto de células OKM1 + observadas es heterogénea y depende en muchos casos del tipo de marcadores que se han estudiado simultáneamente. Así, hay quien presume que podría tratarse de células citotóxico supresoras (19), mientras para otros se trataría de células responsables de funciones celulares accesorias y de la actividad citotóxica inespecífica llamada «natural killer» (NK) (20).

Los estudios orientados a conocer la situación funcional de estas células en el neonato coinciden en que la fagocitosis y actividad bactericida son comparables a las desarrolladas en sujetos adultos (1, 2, 21, 22). La actividad presentadora de antígenos ha sido descrita como normal por unos (23) y como deficiente por otros (24). La actividad de los monocitos como células efectoras de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos es superponible a la de los monocitos de adultos normales (24).

La capacidad locomotora de los monocitos de sangre de cordón, estimulados con linfoquinas generadas por linfocitos de adultos, es semejante a la de los monocitos de éstos (21), mientras que los linfocitos de sangre de cordón generan una menor respuesta quimiotáctica en los monocitos de neonato. Esta deficiencia se debería a una anomalía en los receptores de la superficie celular, que les haría responder a linfoquinas inhibidoras del movimiento o ser insensibles a las estimuladoras del mismo (21). Los estudios «in vitro» de esta función, no obstante no muestran resultados unánimes: para algunos la movilidad quimiotáctica a través de un papel de filtro y la deformabilidad de los monocitos de sangre de cordón son normales (25), mientras otros, estudiando la migración en agarosa, han hallado una deficiencia de la quimiotaxis de monocitos en esta etapa de la vida (9, 22).

En el período neonatal se ha observado una menor actividad supresora de origen monocitario y una disminución, consecuente con ella, de la producción de prostaglandina E2 por estas células (26), en relación con el control negativo ejercido por los linfocitos T, pues cuando se incuban monocitos de sangre de cordón con linfocitos carentes de actividad supresora la actividad monocitaria se incrementa y, a la inversa, la incubación de monocitos de adulto con linfocitos T de recién nacido ocasiona una pérdida significativa de efectividad supresora en aquéllos

(23, 26). Este proceso regulador actuante durante la última parte de la gestación desempeña un papel importante en las relaciones materno fetales. En cambio su persistencia después del nacimiento, quizá contribuya a la susceptibilidad para las infecciones en el recién nacido (26).

2. INMUNIDAD ESPECÍFICA

En general, se admite que existe una profunda alteración en la proporción de las diferentes poblaciones celulares y un incremento de formas inmaduras.

2.1. *Inmunidad humoral específica* (Tabla 1/3)

a) *Concentración sérica de inmunoglobulinas.* La concentración de inmunoglobulinas en la sangre del recién nacido depende tanto de la formación de las mismas por aquél en su etapa antenatal como de la transferencia de algunas a través de la placenta.

TABLA 1/3. INMUNIDAD ESPECIFICA NEONATAL (I)

INMUNIDAD HUMORAL	
Concentración sérica inmunoglobulinas	
IgG	Normal
IgM	Deficiente
IgA	Deficiente
IgD	Deficiente
IgE	Deficiente
Respuesta de anticuerpos	
Intensidad	Deficiente
Carácter	Primario (IgM)
Linfocitos B	
Número	Normal (o elevado)
Madurez	Deficiente
Respuesta mitógenos	
Proliferación	Normal
Diferenciación	Deficiente
Secr. Ig	Deficiente
Células plasmáticas	
Número	Deficiente
Secr. anticuerpos	Deficiente (IgM)

El nivel sérico de IgM es muy reducido (alrededor de 10 mg/100 ml.) y como esta clase de inmunoglobulina no atraviesa la placenta, está determinado exclusivamente por la producción endógena por el propio feto, en dependencia de la exposición intraútero a eventuales estímulos antigénicos. En el período neonatal, se incrementa con rapidez, probablemente en relación con la colonización intestinal (1, 2).

La concentración de IgG tiende a reflejar la de la madre, como corresponde a su origen transplacentario, y proporciona protección al neonato frente a aquellos microorganismos contra los cuales la madre tiene un título de anticuerpos suficientemente elevado. No obstante, el paso transplacentario de IgG no es generalizado, pues parece ser que la subclase IgG2 no atraviesa la placenta, y el hallazgo de las cuatro subclases de IgG en sangre de cordón quizás sea resultado de la mínima producción de IgG de origen fetal. Con frecuencia la concentración de IgG en el recién nacido es superior a la de su madre, como resultado de una participación activa de la placenta en el tránsito de tal inmunoglobulina, así como por efecto de la presión, que fuerza el paso de IgG en cantidades adicionales, pues se ha observado una mayor concentración de IgG en neonatos procedentes de partos por vía vaginal que en los nacidos por vía abdominal (1, 2, 27, 28).

La IgA no atraviesa la placenta y su nivel sérico en recién nacidos (en general, inferior a 5 mg/100 ml.) sólo es detectable con técnicas muy sensibles. A pesar de la ausencia de IgA secretora en el recién nacido, se ha encontrado su componente secretor libre en orina y saliva (1).

La IgD se encuentra en una mínima cantidad a pesar de que su síntesis comienza en una etapa temprana de la vida fetal.

La concentración sérica de IgE en el recién nacido normal suele ser entre cuatro y cincuenta veces inferior a la de su madre respectiva. Una concentración elevada de la misma suele relacionarse con una mayor incidencia de enfermedades de naturaleza atópica en la primera infancia (1).

b) *Respuesta de anticuerpos.* La formación de anticuerpos en el recién nacido es, en general, menos intensa que en los sujetos de mayor edad, y tiene un carácter fundamentalmente primario, con un período de latencia prolongado y vehiculada por anticuerpos de la clase IgM (2, 29, 30). Esta limitación en la respuesta se debería a una incapacidad para madurar de los linfocitos precursores de las células secretoras de inmunoglobulinas, a alteraciones en el procesamiento de los antígenos por parte de los monocitos y/o a anomalías en la regulación inmune por

parte de los linfocitos T (1, 31). Se ha comprobado «in vitro» que un pequeño número de linfocitos B de sangre de cordón, en presencia del virus de Epstein Barr (EBV), da lugar a células que contienen IgG1 e IgG3 intracitoplasmática, aunque ello no se traduce en una secreción apreciable de las mismas.

Los anticuerpos maternos de la clase IgG confieren protección al recién nacido en función de la presencia de un título suficientemente elevado de los mismos. En cambio, sólo aquellas madres que han sido infectadas o inmunizadas recientemente con microorganismos frente a los que generalmente presentan un título bajo de anticuerpos (varicela, tosferina, tétanos, difteria...), proporcionan una protección suficiente a sus hijos. Los anticuerpos contra los microorganismos Gram negativos, como *E. coli* o *Salmonella,* son principalmente de la clase IgM y no atraviesan la placenta (1).

La respuesta de anticuerpos de la clase IgA sigue un curso independiente. Su elevación puede ser precoz, como en algunos niños infectados o transfundidos intraútero. En otros casos, va a depender de la naturaleza del antígeno, que, frecuentemente, no tiene un carácter infeccioso. Se forman anticuerpos IgA específicamente contra los antígenos del virus de la poliomielitis, *Escherichia, Brucella,* y las toxinas tetánica y diftérica.

c) *Cuantificación linfocitos B.* A pesar de la deficiente función del sistema de la inmunidad humoral específica en el recién nacido humano, no se ha encontrado un menor número de linfocitos B en el mismo, debiéndose aquélla a una inmadurez intrínseca de estas células y a una regulación anormal de su funcionalismo.

Inmunoglobulinas de superficie de membrana (SmIg). Como anticipamos en las líneas que preceden, los linfocitos con SmIg han sido hallados al nacer en un número comparable (29, 32-34) o superior (2, 35-37) al encontrado en adultos, en función de la metodología empleada para su determinación.

Se ha comprobado que tienen una elevada proporción de linfocitos SmIgM + SmIgD, un porcentaje similar al de los adultos de linfocitos portadores solamente de SmIgM, un número significativamente inferior de linfocitos SmIgD + , y sólo escasas células expresan SmIgG o SmIgA, en su mayoría simultáneamente con IgM e IgD (2, 33, 35).

Receptores para el complemento (CR). La aplicación de este método para estudiar el número de linfocitos B durante la época neonatal, em-

pleando eritrocitos de carnero como partícula unida al complemento (rosetas EAC), ha proporcionado resultados ampliamente heterogéneos, habiéndose observado un aumento (37), un número comparable (2, 33) o una disminución (32) respecto a la población adulta. Utilizando *Salmonella typhi* marcada con fluoresceína, GARCÍA RODRÍGUEZ (35) ha hallado un número superponible de linfocitos con receptor para C3b en sangre de cordón y sujetos adultos.

Antígenos de superficie. Los estudios llevados a cabo en recién nacidos acerca de la expresión del antígeno DR (relacionado con la región D del complejo mayor de histocompatibilidad) en las células mononucleadas de sangre periférica han coincidido en señalar un aumento de la misma en esta edad (18, 38) aunque sin inferir de ello obligatoriamente un mayor número de linfocitos B respecto a los adultos pues ha podido comprobarse que también una porción de los linfocitos «nulos», los linfocitos T activados (y se discute si también los que están en situación de reposo), células de la serie macrófago monocitaria, precursores de la serie granulocítica (hasta el estadio de promielocito), de la serie eritroide y células endoteliales de la vena umbilical, entre otras, expresan en su superficie estos antígenos (39).

d) *Respuesta a mitógenos.* En recién nacidos se observa una marcada discrepancia entre la síntesis de DNA y la secreción de inmunoglobulinas en respuesta a fitolaca americana (pokeweed mitogen, PWM): mientras ésta es nula en la mayoría de los casos, la incorporación de timidina, que traduce la síntesis de DNA, suele ser comparable a neonatos y adultos normales (40). Esta ausencia de diferenciación de las células B ha sido interpretada por algunos como resultado de un incremento de actividad supresora de los linfocitos T, espontáneamente o en respuesta a PWM (31, 41), y por otros como secundaria a una inmadurez de la función auxiliadora de las células T en esta edad de la vida (29).

Se ha comprobado que la generación de células plasmáticas es aún pobre, y ampliamente restringida a células productoras de IgM sustituyendo los linfocitos T del neonato por otros de origen adulto lo que parece implicar también una inmadurez de las células B como causa de su deficiente respuesta (29, 31, 42, 43).

El empleo de virus de Epstein-Barr, que estimulan directamente a los linfocitos B (29, 31), y de otros mitógenos, como la proteína A del Estafilococo, o el lipopolisacárido de *E. coli* han mostrado resultados semejantes (40).

e) *Capacidad de diferenciación en células plasmáticas.* Los mencionados hallazgos «in vitro» se corresponden con la situación que se observa «in vivo». El recién nacido tiene un escaso número de células plasmáticas y su capacidad de respuesta tras una estimulación antigénica está disminuida y cualitativamente modificada, limitándose casi a originar células productoras de IgM (2, 30, 31, 41).

(Bibliografía al final de la segunda parte de este artículo)