

# Inmunología perinatal

Perinatal immunology

Lay Salazar Torres<sup>1</sup>  
Dalton Ávila Gamboa<sup>2</sup>

## Palabras clave

Anticuerpos/Inmunoglobulinas  
Feto  
Recién nacido

## Keywords

Antibodies/Immunoglobulin  
Fetus  
Newborn

## Resumen

Se ha considerado que el útero gestante es un lugar inmunológicamente privilegiado, donde el feto es protegido del rechazo por el sistema inmune materno, mediante un amplio repertorio de estrategias de evasión que contribuye a la sobrevivencia del feto. La gestación en sí misma constituye un acontecimiento de equilibrio inmunológico y la tolerancia inmunológica permite la progresión del embarazo, donde participan una secuencia sincronizada de eventos que se inicia desde la concepción y fertilización para dar lugar a la implantación y progresa hasta alcanzar un embarazo a término. El sistema inmune es la principal barrera que poseemos para protegernos de las infecciones. Durante la vida intrauterina, el feto está protegido por la madre de las agresiones externas, por lo que no necesita que su sistema inmunológico sea operativo, sin embargo, al nacer, recibe una avalancha de elementos extraños, por lo que necesitará disponer de cierta protección, así como una preparación para ejecutar las defensas necesarias para su protección inmunológica. La inmunidad sérica durante la vida fetal queda limitada a la transferencia a través de la placenta de IgG materna, a pesar de que el feto tiene la facultad de sintetizar inmunoglobulinas desde las primeras etapas de la gestación. Al nacimiento, el niño tiene su sistema inmunológico completo, aunque inmaduro, pero es capaz de responder a los estímulos antigénicos. Tiene múltiples anomalías en el desarrollo de su sistema inmune, que involucran a los anticuerpos/inmunoglobulinas, complemento y granulocitos pudiendo contribuir a la alta incidencia de sus infecciones. El recién nacido carece de memoria inmunológica debido a que, en condiciones normales, el feto está exento de estímulos producidos por antígenos extraños. Dicha memoria se va adquiriendo a medida que entra en contacto con los diferentes antígenos. Se obtendrá cierta protección a las infecciones entéricas gracias a las IgA que aporta la lactancia materna. La exposición prenatal y postnatal a productos microbianos ambientales que pueden activar la inmunidad innata, puede acelerar el proceso de maduración del sistema inmune.

## Abstract

It has been considered the pregnant women's womb as an immunological exceptional place, where fetus is protected against been rejected because of maternal immune system by means of a wide groups of evasive strategies that help in its survival. Pregnancy itself is an immunological equilibrium state and the immunological tolerance allow the progression of this event, where participate a synchronized sequence of biological events started from conception and fertilization to allow the implantation, and progress until to reach the pregnancy end. The immune system is our main barrier against infections. During intrauterine life fetus is protected by the mother against external aggressions,

Estudio realizado en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara – Cuba

<sup>1</sup>Master en Atención Integral al Niño, Investigadora Agregada, Especialista de 1er y 2do Grado en Inmunología, Diplomada en Nutrición Humana, Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara – Cuba.

<sup>2</sup>Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Perinatal. Guayaquil, Ecuador.

**Endereço para la correspondencia:** Lay Salazar Torres – CMF 23-3, Calle 3ra entre 14 y Circunvalación – Reparto Escambray, Santa Clara, Villa Clara, Cuba – E-mail: layst@ucm.vcl.sld.cu

**Conflicto de intereses:** ninguno.

therefore he don't need an operative immune system, nevertheless, at birth the new organisms receive an avalanche of strange elements needing some kind of protection as well as a preparation to carry out the necessary defense for his immunological protection. Serum immunity during fetal life is limited to the transference of maternal IgG through placenta, despite fetus capability to synthesize immunoglobulins from first stages of gestation. At birth the babe has a complete immunological system although immature but capable to respond to antigenic stimulus. He has multiples abnormalities in the immune system development that take account antibodies/immunoglobulin, complement and granulocytes contributing to his high incidence of infections. Newborn lack immunological memory because in normal conditions fetus is not stimulated by odd antigens. This memory is acquired through the contact with different antigens. It will be obtained some protection against enteric infections because IgA from maternal lactation. The prenatal and postnatal exposition to environmental microbial products that activate the innate immunity can accelerate the immune system maturing process.

## Introducción

La inmunidad es un conjunto de mecanismos que intervienen en la defensa del organismo ante diversos agentes extraños. Esta discriminación de huésped-agente extraño es esencial para permitir al huésped eliminar el agente sin daño excesivo a sus propios tejidos. El reto del sistema inmune es, por otra parte, su capacidad de seleccionar entre una respuesta inmune protectora contra microorganismos, tumores, trasplante, y de tolerancia inmunológica a los antígenos propios y alimentarios. Los agentes extraños son diversos y muchos son potencialmente patógenos para el organismo<sup>1</sup>. Los mecanismos que intervienen en la defensa del organismo son la Inmunidad natural, innata (inespecífica) y la Inmunidad adquirida, adaptativa (específica).

Dada la exposición limitada a antígenos *in útero* y los defectos en la inmunidad adaptativa neonatal, los recién nacidos deben recaer en su sistema inmune innato para su protección de manera significativa. Las barreras físico-químicas constituyen la primera línea de defensa. Si se vence esta primera línea, entonces entran en función la respuesta inmune innata que ejecuta diversos mecanismos inespecíficos como son: fagocitosis, inflamación, proteínas de fase aguda, sistema del complemento, células NK, células dendríticas<sup>1-3</sup>.

La inmunidad adquirida o adaptativa incluye la proliferación de linfocitos T y B antígeno específico siguiendo a la presentación del antígeno a su receptor por las células del sistema inmune innato. Se divide en Inmunidad Humoral mediada por linfocitos B productores de anticuerpos e Inmunidad Celular mediada por los linfocitos T que se diferencian en el timo y producen citoquinas. El Linfocito T según sea CD4+ o CD8+ producen diferentes patrones de citoquinas y por tanto tienen diferentes funciones<sup>1,4,5</sup>.

## Inmunidad y embarazo

El embarazo constituye una paradoja desde un punto de vista inmunológico ya que los mecanismos normales de protección contra las infecciones son potencialmente capaces de rechazar y destruir al feto debido a que éste puede ser visto por el sistema inmune materno como un injerto semialogénico. Sin embargo, un amplio repertorio de estrategias de evasión del sistema inmune contribuye a la sobrevivencia del feto durante la gestación. Entre dichas estrategias de evasión se encuentra el silenciamiento o modulación de los mecanismos de inducción en los compartimientos inmunes innato y adaptativo. El estudio de los diferentes componentes del sistema inmune ha buscado una explicación para el inicio y establecimiento de una gestación exitosa, la cual se caracteriza porque la madre conserva su capacidad de respuesta inmunitaria al mismo tiempo que el feto es objeto de una protección muy especial<sup>6,7</sup>.

Tradicionalmente, se ha considerado al útero gestante como un lugar inmunológicamente privilegiado, donde el feto es protegido del rechazo por el sistema inmune materno. La gestación en sí misma constituye un acontecimiento de equilibrio inmunológico, ya que mientras el sistema inmune mantiene la competencia para la defensa contra antígenos foráneos, mecanismos de tolerancia local y periférica previenen una respuesta inapropiada contra aloantígenos fetales de origen paterno lo que pudiera provocar el rechazo del feto. La tolerancia inmunológica en la interfase materno-fetal es un evento natural por el cual el sistema inmunológico materno no inicia una respuesta contra el antígeno semialogénico representado por el feto; se ha observado que tanto interacciones celulares como moleculares de los sistemas inmunológicos materno y fetal generan una condición que

permite la progresión del embarazo y con ello preservar la subsistencia de la especie<sup>6,7</sup>.

Los mecanismos que participan de manera importante en la tolerancia inmunológica del embarazo comprenden una secuencia sincronizada de eventos que se inicia desde la concepción y fertilización para dar lugar a la implantación y progresa hasta alcanzar un embarazo a término. Dentro de estos se incluyen factores fetales, maternos y placentarios, como son el acoplamiento de los factores celulares y moleculares como por ejemplo, la pobre expresión de moléculas clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-Cl), sobre células del trofoblasto, la inhibición de las respuestas citotóxicas de células Natural Killer especializadas del útero (uNK), el balance de citoquinas Th1/Th2 de células T, la actividad inmunosupresora de las T reguladoras; varias moléculas con acción inmunomoduladoras como progesterona, indoleamina 2,3-dioxigenasa y glicodelina, entre otros<sup>7,8</sup>.

Existen estudios que muestran que la pérdida de esta tolerancia inmunológica se asocia con abortos espontáneos, preeclampsia, eclampsia, entre otras patologías del embarazo. Gran parte de los conocimientos sobre la participación del sistema inmune en el embarazo, se han obtenido de las mujeres con padecimientos autoinmunes, en las que existen modificaciones en el curso de la enfermedad durante el embarazo, por ejemplo, las mujeres con artritis reumatoide presentan una mejoría clínica, mientras que, aquellas con lupus eritematoso sistémico la enfermedad se exacerba, estos datos son una clara muestra de que el embarazo modifica el sistema inmune y en este proceso intervienen múltiples factores que modulan la respuesta inmune innata y adaptativa de la madre<sup>7,8</sup>.

## Inmunidad innata y embarazo

El feto es protegido de forma intrauterina por diferentes barreras mecánicas, como la placenta, el saco vitelino y el moco cervical, este último debido a su gran viscosidad y su alto contenido de péptidos antimicrobianos. Se ha descrito que las células amnióticas producen b-defensinas con actividad antimicrobiana, además de que el líquido amniótico tiene propiedad bacteriostática<sup>6,8</sup>.

Alrededor de 40 % de las células deciduales son células de la inmunidad innata, una proporción considerable, tomando en cuenta que el útero no es un órgano linfoide. Durante un embarazo normal, la decidua está poblada por una gran variedad de leucocitos, en su gran mayoría pertenecientes a la inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, células

asesinas naturales y células dendríticas), son células que cumplen múltiples funciones como la fagocitosis, producción de citoquinas, producción de metabolitos del oxígeno (óxido nítrico (ON), anión superóxido, entre otros), quimiotaxis, liberación de prostaglandinas, proteínas de fase aguda y péptidos antimicrobianos. En el embarazo se han encontrado modificaciones en estas células, por ejemplo, los neutrófilos tienen una disminución en la quimiotaxis, así como en la adherencia y liberación de metabolitos del oxígeno. Los macrófagos persisten durante toda la gestación, sus funciones son inciertas pero podrían estar asociados con la presentación de antígenos a linfocitos T, fagocitosis de bacterias y restos celulares que se producen durante la implantación, entre otras. Al término del embarazo, los macrófagos tienen bajos niveles de moléculas coestimuladoras de células T (CD80/CD86) y expresan indoleamina 2,3-dioxigenasa, por lo que se les ha atribuido un papel en la prevención de las células T maternas<sup>8</sup>.

Las células inmunológicas más abundantes en la interfase materno-fetal son las NK uterinas, que constituyen aproximadamente el 70% de todas las células inmunológicas presentes en éste tejido, con función fundamentalmente inmunomoduladoras más que citotóxicas<sup>7,8</sup>.

Para la evolución normal de un embarazo debe existir un balance entre las citoquinas proangiogénicas y antiangiogénicas para generar un ambiente viable para el desarrollo del producto. El patrón de citoquinas no es constante durante todo el embarazo, estas varían dependiendo del momento del embarazo en que se determinen, manteniéndose un patrón Th2 durante el primer trimestre periodo en el cual se lleva a cabo la implantación del producto, formación de la placenta. Al final del tercer trimestre predomina un patrón de citoquinas tipo Th1. Algunos autores han considerado que este cambio en el perfil de citoquinas a un ambiente inflamatorio es necesario para el inicio del parto. Actualmente se ha establecido que existe un balance de las citoquinas Th1/Th2, el cual es regulado entre otros factores por los niveles hormonales; la pérdida de este equilibrio se asocia con la pérdida fetal, desarrollo de preeclampsia, entre otros problemas<sup>8</sup>.

## Inmunidad específica o adaptativa y embarazo

Los linfocitos T más estudiados en el embarazo son los linfocitos T reguladores y se les ha propuesto como moduladores de la respuesta inmunológica de la madre. Durante el primer trimestre de embarazo existe un incremento de

células T reguladoras CD4+CD25+ y se ha propuesto que la función de estas células es la regulación del proceso de implantación. En abortos espontáneos se ha observado una disminución en el número de las células T reguladoras en la decidua comparada con los niveles observados en los embarazos normales. En mujeres con preeclampsia se ha demostrado que existe una disminución en los niveles de células T reguladoras. Durante el 1er. Trimestre, existe una disminución en los niveles de células B (CD19+) y un aumento de los linfocitos T (CD4+) y para finales del 3er trimestre ambas subpoblaciones de linfocitos están disminuidas en sangre periférica<sup>4,7,8</sup>.

## Inmunidad en el feto

Durante la vida intrauterina el feto está protegido por la madre de las agresiones externas, por lo que no necesita que su sistema inmunológico sea operativo, sin embargo, al nacer el recién nacido recibe una avalancha de elementos extraños, por lo que necesitará disponer de cierta protección, así como una preparación para ejecutar las defensas necesarias para su protección inmunológica. El feto se desarrolla en un medio estéril pero no exento de exposición ocasional a distintos microorganismos que pueden alcanzar el claustro materno o el medio interno del feto. De esta manera ya desde muy temprano del propio desarrollo de los distintos órganos y sistemas, los elementos relacionados con la inmunidad también tienen lugar<sup>9-11</sup>.

El sistema inmune proviene de las células derivadas de las células precursoras del sistema hematopoyético, cuya mayor fuente es el saco germinal hasta la tercera semana de vida fetal, seguido por el hígado fetal a las ocho semanas y finalmente por la médula ósea después del quinto mes de gestación. Durante la vida intrauterina, estas células son sometidas al efecto de un microambiente especializado, tales como el de la médula ósea y el timo, respondiendo a las señales de estimulación, proliferación y diferenciación, resultando en la proliferación y diferenciación, para así formar el sistema inmune innato y el adaptativo<sup>9</sup>.

En las semanas 5–6 de gestación la Inmunidad innata está representada por macrófagos en el hígado y la sangre y en cuanto a la Inmunidad celular, existen precursores de las células T en el hígado. Entre las 9–10 semanas de embarazo, en la Inmunidad innata se inicia la síntesis de complemento y se encuentran células NK en hígado; en la Inmunidad humoral encontramos precursores de células B en el hígado y en la Inmunidad celular hay precursores de las células T

en el timo. A las 12-14 semanas en la Inmunidad innata se encuentran macrófagos en nódulos linfoides y células presentadoras de antígeno con HLA mayor clase II; en la Inmunidad humoral hay células pre-B con IgD, IgG e IgA y en la Inmunidad celular encontramos células T CD4+ y células CD8+ en el timo, hígado y bazo. Se inicia de la transferencia pasiva de IgG materna. En las semanas 16-17, la Inmunidad innata tiene macrófagos maduros en el hígado y neutrófilos circulantes; en la Inmunidad humoral hay un gran número de células B en el bazo, sangre y médula ósea; y en cuanto a la Inmunidad celular hay células T en la sangre y tejido linfoide/reordenamiento de receptores. Entre las 20-30 semanas en la Inmunidad humoral las células B secretan anticuerpos y en la Inmunidad celular hay un incremento gradual de los linfocitos T secretores de citoquinas; y se incrementa gradualmente el transporte transplacentario de IgG<sup>9</sup>.

Los monocitos son funcionales en las últimas semanas de gestación<sup>10</sup>. Las proteínas del complemento no son transferidas a través de la placenta, por lo que el feto debe fabricarlas por sí mismo<sup>11-13</sup>.

La inmunidad sérica durante la vida fetal queda limitada a la transferencia de IgG maternas que, mediante un sistema complejo logran, desde la madre, alcanzar la circulación fetal, por ello el recién nacido posee un limitado bagaje de anticuerpos, IgG, fiel reflejo de las que existen en la madre. De todas las Inmunoglobulinas la única que atraviesa la barrera placentaria es la IgG, lo cual ocurre fundamentalmente en el último trimestre, comenzando aproximadamente de las 32 semanas de gestación (alrededor de 400 mg/mL) y se incrementa a 1,000 mg/mL al término (se inicia la transferencia de IgG materna entre las 12–14 semanas y hay un incremento gradual del transporte de IgG entre las 20–30 semanas de gestación); sin embargo, no todas las subclases de IgG van a estar suficientemente representadas, sino que es bien eficiente la transferencia de IgG1 e IgG3, pero es bajo el aporte de IgG2<sup>5,10,11</sup>.

El nivel de IgG en el feto aumenta hasta a término, excede generalmente el del nivel de IgG materna debido al transporte placentario activo. En la edad fetal se sintetizan pequeñas cantidades de IgM desde aproximadamente los cuatro meses y medio del embarazo. La producción de Inmunoglobulinas propias es escasa, aunque en los fetos infectados en útero se estimulan la producción de IgM y ocasionalmente IgA, pero raramente su propia IgG en respuesta a la infección, probablemente debido a la presencia de IgG pasiva transplacentaria, así como también por la falta de cambio del isotipo; aunque sí es capaz de

producirla también si fuera necesario, pero en menor medida por lo antes explicado. La mayor función de la IgG en defensa del huésped es proporcionar actividad opsonica para bacterias piógenas y actividad neutralizante para virus. Los prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación tienen una profunda deficiencia de IgG<sup>9,11</sup>.

A medida que se avanza en el embarazo, el feto alcanza mayor provecho, tanto en lo referente al traspaso pasivo de IgG materna, como en la propia maduración de sus defensas y sistema inmune. Con ello verificamos que el recién nacido tiene capacidad de respuesta, pero todavía en este período no ha alcanzado la adecuada madurez inmunológica. Está claro en la literatura que el principal estímulo para la maduración postnatal de la función inmune son las señales del ambiente microbiano, particularmente en el tracto gastrointestinal, con la formación de la flora microbiana. Las infecciones, particularmente en el tracto gastrointestinal y respiratorio, también pueden contribuir a este proceso. Ontogénicamente se producen múltiples cambios en los niveles de inmunoglobulinas desde el nacimiento hasta los ocho ó diez años, en que estos se estabilizan<sup>9-12,14</sup>. La inmunidad celular comienza a ser patente al final del primer trimestre, cuando el hígado comienza a liberar linfocitos B y el timo linfocitos T<sup>10</sup>.

Biológicamente el feto requiere de un cierto número de semanas en el útero para que su organismo esté maduro para adaptarse a la vida extrauterina. Cuando nace antes de haber completado este ciclo de maduración, decimos que ha nacido prematuramente y, por lo tanto, puede presentar problemas en su adaptación a esta nueva situación<sup>15,16</sup>.

## Inmunidad en el neonato

Al nacimiento, el niño tiene su sistema inmunológico completo, aunque inmaduro, pero es capaz de responder a los estímulos antigénicos. Tiene múltiples anomalías en el desarrollo de su sistema inmune, que involucran a los anticuerpos/inmunoglobulinas, complemento y granulocitos pudiendo contribuir a la alta incidencia de sus infecciones. El recién nacido carece de memoria inmunológica debido a que, en condiciones normales, el feto está exento de estímulos producidos por antígenos extraños. Dicha memoria se va adquiriendo a medida que entra en contacto con los diferentes antígenos<sup>1-5,9,11,14,17,18</sup>.

Las respuestas de las células mononucleares del recién nacido son inmaduras y en particular la producción del interferón y están disminuidas en respuesta a una variedad de estímulos por la deficiente habilidad de los leucocitos polimorfonucleares para

responder adecuadamente al estímulo quimiotáctico. Además existe anomalía en la adherencia leucocitaria y alteración en la migración<sup>2,3,11,17</sup>.

La presentación del antígeno, sobre todo una función de células dendríticas, puede estar disminuida debido a que las células dendríticas del neonato tienen una capacidad disminuida para sobre-regular las moléculas coestimuladoras en la célula CD4 (Linfocitos). Los monocitos/macrófagos del neonato tienen una capacidad reducida para matar a organismos intracelulares tales como micobacteria, listeria y ciertos virus, en parte debido a la activación disminuida de citoquinas de las células T. Las respuestas de granulocitos de los neonatos son inicialmente adecuadas, pero hay reserva pobre en médula ósea y una tendencia a neutropenia con infección severa. El movimiento de estas células puede también ser limitado<sup>11,12</sup>.

El sistema de complemento es un buen ejemplo de un proceso de activación secuencial en cascada, permitiendo una amplificación de la respuesta humoral. El sistema de complemento del neonato proporciona actividad opsonica limitada debido a que la actividad y los niveles del complemento son solamente 50% del de los adultos, y considerablemente más bajo en el prematuro, y son inferiores en proporción a la menor edad gestacional; C1 puede ser incluso más bajo. Los bajos niveles del complemento causan deficiencias de activación de productos que son esenciales para la quimiotaxis y opsonización. La actividad de la vía alternativa del complemento, secundaria a las concentraciones disminuidas del factor B, también está disminuida en el neonato. La fibronectina, una proteína plasmática que promueve la depuración reticuloendotelial de los microorganismos invasores, es deficiente en el plasma del cordón neonatal. Esta deficiencia observada en neonatos puede contribuir a incrementar la susceptibilidad a infecciones<sup>2,3,5,9,13,15,17</sup>.

El recién nacido tiene un número normal o aumentado de células B (Linfocitos B productores de anticuerpos), pero mínima diferenciación celular plasmática, o sea, son Linfocitos B no funcionales, pero consigue un aporte completo de IgG materna a través de la placenta. Esto protege generalmente de infección por seis meses, momento en el cual el niño de término está sintetizando sus propias inmunoglobulinas, porque al nacimiento tiene niveles disminuidos de todas las clases de Inmunoglobulinas (Ig), excepto para la IgG, gracias al paso pasivo transplacentario, pero estos niveles a su vez disminuyen en pocos meses después del período neonatal, creando un bache inmunológico. La producción específica de anticuerpos es débil al nacer para la mayoría

de los antígenos, adecuada por 2 meses para muchos antígenos proteicos, pero retrasada hasta los 24 meses para los antígenos polisacáridos. Durante la lactancia, descienden los niveles de IgG por catabolismo de esas moléculas que no son repuestas por carecer el niño aún de la capacidad de síntesis de las mismas<sup>5,9,17-23</sup>.

La inmunoglobulina M es la única inmunoglobulina que los neonatos sintetizan normalmente. Esta inmunoglobulina tiene una acción muy particular para los microorganismos Gram negativos y al no estar en suficiente cantidad en el recién nacido hay predisposición también a la infección por estos microorganismos. La concentración de IgM en el recién nacido pre término menor de 28 semanas de gestación es de 6 mg/dL en promedio, aumentando a 11 mg/dL en promedio en el recién nacido a término. En el periodo postnatal, las concentraciones de IgM aumentan en forma rápida, probablemente como respuesta a los estímulos antigénicos, de tal manera que al año de edad se estima que se alcanza el 59% del valor de IgM del adulto. Esto es similar en los recién nacidos prematuros y a término<sup>5,9,15,17,18,20,21</sup>.

La inmunoglobulina A constituye la primera línea de defensa en la inmunidad de piel y mucosas, pero están deficientes en el epitelio mucoso intestinal fetal, pero pronto hacen su presencia en respuesta a los factores estimulantes después del nacimiento. La alimentación con leche materna adiciona un mecanismo protector al tracto intestinal por la gran cantidad de factores inmunológicos que contiene, sobre todo esta Inmunoglobulina<sup>11,15,22</sup>.

Los linfocitos T del recién nacido (RN) son diferentes a los del adulto y producen con limitaciones las citoquinas, se ha demostrado que en el feto y el RN estas células exhiben deficiencias tales como baja respuesta proliferativa, menor producción de IL-2, disminución de la actividad citolítica y producción anormal de citoquinas. Por esto, las respuestas a antígenos T-dependientes específicos, incluyendo citotoxicidad dependiente de CD8+ y la producción de anticuerpos dependientes de CD4+ están reducidas o retardadas en comparación con el adulto<sup>9,23</sup>.

Los cuadros infecciosos en el recién nacido siguen siendo una importante causa de morbimortalidad en el neonato, permaneciendo la letalidad por sepsis en cifras cercanas al 30%. Un 2% de los niños se infecta in útero y hasta un 10% de los recién nacidos en período neonatal. El feto y neonato son más susceptibles a la infección y cuando ella se presenta, adquiere rasgos de mayor severidad. Está demostrado que las respuestas inmunológicas primarias y secundarias están disminuidas, siendo particularmente vulnerables los prematuros, pues sufren

de más procedimientos invasivos y sus mecanismos de defensa son más rústicos<sup>18-21</sup>.

## Inmunidad en el prematuro

La característica que define la patología del prematuro es la inmadurez de sus diferentes sistemas, los cuales no están preparados para responder a las exigencias de la vida extrauterina. De acuerdo a esto, a menor edad gestacional más graves y frecuentes son los problemas de adaptación y más complejo su tratamiento. Prácticamente no hay ningún órgano o sistema que no requiera de una adecuación a las nuevas condiciones que demanda la vida extrauterina y que en el caso del prematuro puede estar afectado y requiere de cuidado<sup>24,25</sup>.

El sistema inmune del recién nacido pre término, es incompetente respecto al recién nacido a término y tiene respuestas deficientes a varios estímulos antigénicos. La inmunidad inespecífica es ineficaz, con vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, disminución de la reacción inflamatoria e incompleta fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos. La inmunidad específica, muestra una disminución de IgG que es de transferencia materna, con práctica ausencia de IgA e IgM (concentraciones reducidas de gammaglobulinas al nacimiento y reducción de la reserva de inmunoglobulinas maternas); la respuesta de la inmunidad celular es relativamente competente. Casi el 33% de los neonatos con peso corporal menor de 1.500 g desarrollan hipogammaglobulinemia sustancial. Por lo tanto, son susceptibles a infecciones bacterianas piógenas, ya que la mayor parte de los anticuerpos que pueden opsonizar los antígenos capsulares de las bacterias piógenas son IgG e IgM. Estos infantes no producen anticuerpos de tipo específico, lo que, al parecer, es consecuencia de un defecto de la diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos secretores de inmunoglobulinas y la facilitación mediada por linfocitos T de la síntesis de anticuerpo. La incapacidad de limitar la infección a un territorio orgánico hace que la infección neonatal sea sinónimo de sepsis, con focos secundarios que comprometen severamente el pronóstico. Si tenemos en cuenta las manipulaciones médicas que el pre término precisa, con procedimientos invasivos múltiples (cateterismos vasculares, intubación endotraqueal, alimentación parenteral, etc) asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta, a las que se añade una respuesta limitada que compromete su pronóstico<sup>24-26</sup>.

Se plantea que en los recién nacidos de bajo peso la inmadurez del sistema inmune es más marcada, tanto en aquellos niños con insuficiencia de su peso en relación con la edad gestacional, como a los nacidos antes del término de la gestación. Aunque se plantea que el desarrollo del sistema inmune se inicia alrededor de la sexta semana de gestación y su maduración ocurre dentro del útero, los tejidos linfoides, responsables de la producción de linfocitos T, se afectan tanto cuando el bajo peso es secundario al nacimiento pre término, como cuando está asociado a la desnutrición. Se ha demostrado que los neonatos con restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) tendrán menos linfocitos T al nacimiento e incluso durante los años futuros, a diferencia de los prematuros que nacen con similar deficiencia, pero que rápidamente alcanzan la normalidad. Esta inmunidad celular afectada, propia de los productos con bajo peso al nacer, les confiere especial predisposición a las infecciones<sup>24-26</sup>.

## Conclusiones

El feto goza del medio ambiente protector intrauterino, fortificado por las barreras mecánicas, recibe un buen

aporte de anticuerpos maternos y posee un sistema inmune capaz de reaccionar, aunque no completamente, a antígenos y microbios extraños. Aunque todos los componentes del sistema inmune estén operativos desde finales del primer trimestre, su capacidad de respuesta es limitada. El feto tiene la facultad de sintetizar inmunoglobulinas en las primeras etapas de la gestación. Se demostró la producción de IgM e IgG en el bazo humano, después de la vigésima semana de gestación. Los niveles de Ig G son muy altos en la vida fetal y en las primeras semanas de vida extrauterina, debido a que esta inmunoglobulina es la única que pasa de la madre al feto a través de la placenta. En útero la infección es rara y el momento crítico para la mayoría de los recién nacidos ocurre cuando emerge del útero, el afluente de inmunoglobulina materna G (IgG) se suspende abruptamente y entra en un mundo de gérmenes.

El neonato tiene capacidad de respuesta lo suficientemente elemental y necesaria para poder sobrevivir. Este obtendrá cierta protección a las infecciones entéricas gracias a las IgA que aporta la lactancia materna. La exposición prenatal y postnatal a productos microbianos ambientales permitirá acelerar el proceso de maduración del sistema inmune.

## Leituras suplementares

1. Abbas AK, Pober JS, Lichtman AH. Propiedades y consideraciones de la Respuesta Inmune. In: Inmunología celular y molecular. Elsevier Saunders Edit. 7ma ed; 2011; p. 1-14.
2. Delves PJ, Roitt I, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Inmunidad innata. In: Roitt Inmunología. Fundamentos. Editorial panamericana. 11a ed; 2008. p. 1-20. Disponible en: <<http://www.roitt.com>>
3. Abbas AK, Pober JS, Lichtman AH. Inmunidad innata. In: Inmunología celular y molecular. Elsevier Saunders Edit. 7ma ed; 2011, p. 55-88.
4. Delves PJ, Roitt I, Burton D, Martin S. Inmunidad Adquirida Específica. In: Roitt Inmunología. Fundamentos. Editorial panamericana. 11a ed; 2008. p. 21-36. Disponible en: <<http://www.roitt.com>>
5. Abbas AK, Pober JS, Lichtman AH. Mecanismos Efectores de la Inmunidad Humoral. In: Inmunología celular y molecular. Elsevier Saunders Edit. 7ma ed; 2011. p. 269-292.
6. Arias ME, Villegas J. Avances en Inmunidad Gestacional. Int J Morphol. 2010;28(3):713-8.
7. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González-Jiménez MA, Paredes-Vivas LY, Calixto-González R, Cérbulo-Vázquez A. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. Perinatol Reprod Hum. 2011; 25(1):39-45. Disponible en: <<http://www.medigraphic.com/inper>>
8. Martínez OAA, Villaseñor NE, Kuribreña JCA, Vega ES. Modulación de la respuesta inmunológica durante el Embarazo. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2011; 37(2): p.277-87. Disponible en: <<http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid>>
9. Álvarez MD. Inmunidad en el período neonatal. Ciudad Habana. [Accedido en septiembre 2013]. Disponible en: <[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pediatria/inmunidad\\_en\\_el\\_periodo\\_neonatal.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pediatria/inmunidad_en_el_periodo_neonatal.pdf)>
10. Fisiología fetal. Tema 1. Curso 2006-2007, p 6-7. Disponible en: <<http://www.uv.es/dpog/santonja/>>
11. Lewis DB, Gern JE, Hill HR, Friedlander SL, La pine TR, Lemanske RF, et al. Inmunología neonatal: Relevancia para el clínico. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2006; 36:189-204.
12. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein OJ, Wilson CB, Baker CJ. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2005. p. 87-210.
13. Mendoza LCB, Hernández TG, Torres LS, Hernández OM, Ruiz DH, Moreno VH. Valores de referencia de proteínas del complemento en recién nacidos, niños y adultos sanos cubanos. MedLab. 2011;3(4):4-9.
14. Torres LS, Mendoza LB, Hernández TG, Alejo LP, Hernández ORM. Niveles de inmunoglobulinas y complemento en recién nacidos sano de villa clara, cuba. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá. 2011;30(3):107-11.
15. Valdez MS, Vasallo AG. Recién nacido. Generalidades. Definiciones básicas. En: Temas de Pediatría. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 115-136.
16. Ashwood ER, Knight GI. Disorders of pregnancy. In: Tietz. Fundamentals of clinical chemistry. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 2008, 6th edition, Saunders Elsevier. p. 802-824.
17. Enríquez-Rincón F. Inmunología-Capítulo uno. Inmunidad Innata (No-Específica). 2007 [accedido 31 de Mayo del 2007]. Disponible en: <<http://pathmicro.med.sc.edu/Spanish-immuno/imm-chapter1.htm>>
18. Roserberg A. The IUGR newborn. Semin Perinatol. 2008;32(3):219-24. Disponible en: <<http://www.degruyter.com/view/j/jpem.2012.25.issue-9-10/jpem-2012-0222jpem-2012-0222.xml>>
19. Avery ME, Richardson D. Historia y epidemiología. In: Ballard T. Tratado de neonatología. 7ma edición; 2010. p. 1-13.
20. Pacheco YV, García CE, Santiesteban ER. Factores de riesgo de la infección neonatal. Multimed. 2010;14(2). Disponible en: <<http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/2010/v14-2/4.html>>

21. Kricka LJ. Principles of Immunochemical techniques. In: Tietz. Fundamentals of clinical chemistry. Burti CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 2008, 6th edition, Saunders Elsevier. p. 155-170.
22. Abbas AK, Pober JS, Lichtman AH. Inmunidad de las Mucosas. In: Inmunología celular y molecular. Elsevier Saunders Edit., 7ma ed. 2011, p. 293-315.
23. AbbaskA, Pillai L. Activación de los Linfocitos T. In: Inmunología celular y molecular. Elsevier Saunders Edit., 7ma ed. 2011, p. 203-222.
24. Jiménez R, Figueras-Aloy J. Prematuridad. En Tratado de Pediatría. M.Cruz. 9ª Ed. Ergon Madrid. 2006;1:69-77.
25. Rodríguez SR, Ribera CG, García MPA. El recién nacido prematuro. In: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría AEP: Neonatología; 2008;8:68-77. Disponible en: <[www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)>
26. Torres LS, Hernández TG, Mendoza LB, Ruiz DH, Caraballo DF, Rodríguez PA, et al. Inmunidad humoral y complemento en recién nacidos sanos y bajo peso. Rev Latin Perinat. 2014;17(1):42-48