

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen 12
Volume

Número 2
Number

Mayo-Agosto 2003
May-August

Artículo:

El sistema inmune del recién nacido

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



El sistema inmune del recién nacido

Martín J Penagos Paniagua, Renato D Berrón Pérez,
María de la Luz García Cruz, Juan Manuel Zaragoza Benítez

RESUMEN

El incremento en la susceptibilidad a infecciones en los recién nacidos, especialmente en los prematuros, ha sido bien documentada. La incidencia y gravedad de las infecciones en el neonato se debe en gran medida a la inmadurez de la función inmune celular y humoral. Se ha reportado en los neonatos una producción y/o capacidad funcional limitada de todos los componentes celulares del sistema inmune. Además, se han documentado las deficiencias cuantitativas y cualitativas de los componentes humorales del sistema inmunológico de los neonatos. En esta revisión, se analiza el desarrollo del sistema inmunológico de los recién nacidos.

Palabras clave: Sistema inmune, recién nacido, componentes celulares, infección.

ABSTRACT

The increased susceptibility of newborns, especially those born prematurely, to serious infections has been well documented. The incidence and severity of infections in the neonate is largely due to immaturity of both cellular and humoral immune function. Limited production and/or diminished functional capacity of all the cellular components of the immune system have been reported in the neonate. Moreover, quantitative and qualitative deficiencies of humoral components of the neonate's immune system have been documented. In this review, we analyze the newborn's immune system development.

Key words: Immune system, newborn, cellular components, infections.

INFECCIÓN EN EL RECIÉN NACIDO

Los avances en la terapia antimicrobiana y de los cuidados intensivos neonatales, han permitido alcanzar una mayor sobrevida en los recién nacidos. No obstante, la infección continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad. Se estima que en los Estados Unidos la incidencia de sepsis neonatal es de 1 a 10 por cada 1,000 recién nacidos vivos, mientras que en los países en vías de desarrollo es de 21 de cada 1,000.

La importancia de la infección en este grupo de edad radica en las repercusiones que ésta causa. Se ha ob-

servado que el 25% de los casos se complican con meningitis y la mortalidad para la sepsis de inicio tardío (4-30 días) es del 15%, mientras que en los casos de sepsis temprana la mortalidad alcanza el 50%. En países desarrollados la sepsis ocasiona 1.5 a 2 millones de muertes por año y en los países en vías de desarrollo ésta es la causa de 4,000 a 5,000 muertes por día. Un factor directamente relacionado con la mortalidad es la edad gestacional y el peso. Existen estudios realizados en Norteamérica y Europa que han encontrado que los neonatos que pesan < 1,500 g, tienen 2 veces más riesgo de morir que aquellos que pesan > 1,500 g.

La infección en el recién nacido depende de múltiples factores, entre ellos los obstétricos, el empleo de dispositivos invasivos, administración de fármacos y la realización de procedimientos terapéuticos, tanto médi-

cos como quirúrgicos. No obstante, el más importante es la inmadurez del sistema inmune neonatal.

Los objetivos de la presente revisión son conocer las características del sistema inmune en la etapa intrauterina y del recién nacido y establecer si existe una deficiencia cualitativa o cuantitativa de las respuestas innata o adquirida en los neonatos.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune puede ser dividido en dos mecanismos de defensa o respuestas: la respuesta innata y la adquirida. La respuesta innata está compuesta por componentes celulares y humorales y no mejora posterior a la exposición a un antígeno específico. La inmunidad innata incluye la piel y los mecanismos de defensa externos, membranas mucosas, epitelios ciliados, elementos celulares (eosinófilos, basófilos, neutrófilos, plaquetas y monocitos), complemento, defensas, citoquinas, factores de coagulación y proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva y fibronectina.

La respuesta inmune adquirida se compone de elementos celulares que responden de manera diferente a antígenos extraños a los cuales han estado previamente expuestos. Incluye linfocitos T, linfocitos B y células linfáticas focales. En general, la respuesta inmune adquirida requiere de la integración de funciones para el procesamiento de antígenos adecuadamente. Las células fagocíticas involucradas, procesan los antígenos y los presentan a las células efectoras primarias, los linfocitos T maduros. Éstas reconocen al antígeno presentado a través de receptores de superficie específicos, se activan y proliferan rápidamente con un incremento en el número de células T.

Las células T funcionan en una variedad de vías, ya sea como citotóxicos o secundariamente como productores de "mensajes" celulares que actúan sobre otras células, como los linfocitos B, las cuales median la eliminación de los patógenos a través de la producción de anticuerpos.

INMUNIDAD INNATA

Fagocitos

Producción de los granulocitos

El desarrollo de neutrófilos maduros capaces de tener quimiotaxis, fagocitar y destrucción de microorganismos es un aspecto vital en la maduración del sistema inmune de defensa. El total de los granulocitos puede dividirse en dos compartimentos: los neutrófilos de depósito que son producto de la suma de todos los neutrófilos postmitóticos (metamielocitos, bandas y segmentados) cuya cantidad en los adultos es de $4-7 \times 10^9$

células/kg, mientras que en los recién nacidos sólo cuentan con el 25% de ellos. El compartimento de los neutrófilos proliferativos se integra por los progenitores de neutrófilos capaces de dividirse (mieloblastos, promielocitos, mielocitos), los adultos cuentan con $1-2 \times 10^9$ células/kg, mientras que en los recién nacidos sólo se encuentra una cuarta parte de ellos.

Los precursores de los granulocitos y de los macrófagos (UFC-GM) pueden encontrarse a las 6-8 semanas en el saco vitelino y a las 8-12 semanas en el hígado y médula ósea. Al examinar la médula ósea, a las 11-12 semanas el 23% de las células son granulocitos.

Se han observado cuentas extremadamente bajas de los compartimentos de los neutrófilos proliferativos y de depósito en el hígado y en la médula ósea, en fetos que fueron abortados a las 14 a 24 semanas de gestación (*Cuadros I y II*).

Cuadro I. Cuentas diferenciales en hígado.

Edad gestacional	Normoblastos	Promielocitos	Bandas Segmentados
14	91.9	0	0
15	91.0	0	0
16	90.7	0	0
17	95.4	0	0
18	89.8	0	0
20	86.8	0	0
22	79.2	1	0
23	74.8	1.2	0
23	79.2	2.1	0
24	76.0	3.0	0

Cuadro II. Cuentas diferenciales en médula ósea.

Edad gestacional	Normoblastos	Promielocitos	Bandas Segmentados
14	8.5	8.5	0.5
15	4.4	7.8	6.8
16	18.4	2.4	2.8
16	24.0	18.5	9.5
18	14.4	15.6	10.2
22	12.9	8.8	2.0
23	32.0	8.4	2.0
23	21.8	4.4	1.0
24	3.2	15.4	11.8
Término			25-50

Función de los granulocitos

La función de los neutrófilos mejora conforme el feto y el neonato se desarrolla. Cuando se comparan los neutrófilos de los niños pretérmino y de término con los de los adultos, se observan defectos funcionales en todos los aspectos. Presentan disminución en la capacidad de migración y en el número de glicoproteínas de adhesión de superficie. De la misma manera, muestran gran rigidez celular, disminución en la contractilidad de los microfilamentos y menor actividad microbicida. También hay alteración en la fagocitosis, metabolismo del O₂ y producción de radicales hidroxilo.

Producción de monocitos y macrófagos

Los macrófagos se encuentran inicialmente a las 4 semanas en el saco vitelino y hasta el segundo trimestre en la médula ósea. La capacidad del hígado y médula ósea fetal para producir monocitos parece ser similar a los de los adultos, pero su función está disminuida. Se ha apreciado disminución en la capacidad de producir citoquinas como la IL-6, respuesta limitada a los FEC, disminución en la capacidad de migración y quimiotaxis.

Células NK

Las células NK son células no fagocíticas responsables de citotoxicidad mediada por células. Su capacidad para lisar patógenos se incrementa con IL-2, IFN α, β, γ y se encuentran en el feto entre las 8 y 13 semanas de

edad gestacional. Las NK preparadas en hígado muestran actividad citotóxica mayor a las de médula, bazo y timo. En los recién nacidos la función se encuentra al 15% a 65%, respecto al adulto.

Respecto al fenotipo de estas células en los neonatos sólo el 50% expresa el CD56, que corresponde al 20 a 60% de la actividad en los adultos. No muestran expresión del CD 57 y se ha evidenciado una expresión reducida del CD16 (50-80% de los adultos), que se traduce en una reducción en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Complemento

El sistema del complemento constituye una parte integral del sistema inmune innato. Éste está integrado por múltiples proteínas. Puede ser activado por la vía clásica o alterna, que convergen al final. La porción terminal C5-9, es bactericida específico de los organismos Gram negativos. Las bacterias Gram positivas son resistentes a la lisis por el complemento.

El complemento no se transfiere al producto por la placenta. Es producido por el tejido fetal antes de la semana 18. Se ha encontrado C2 y C4 en el hígado fetal en la 8ª semana de gestación, C3 y C5 a la 12ª semana y C1 en el intestino fetal a la 19ª, semana.

Todos los elementos del complemento se encuentran bajos durante el primer trimestre del embarazo. En recién nacidos de término, los niveles de complemento se encuentran al 50% del adulto, pero incrementan gradualmente hasta alcanzar niveles normales entre los 6 y 18 meses de vida.

Cuadro III. Citoquinas, interferones y factores de crecimiento hematopoyético de la inmunidad innata.

Citoquina	Fuente	Célula blanco	Comentario
Interleucina 1	Macrófagos Monocitos	Músculo, grasa, endotelio, Htl	Comparable ↑ Sepsis
Interleucina 6	Células T Endotelio, MM	Células B, hígado, timocito	Comparable ↑ Qx, sepsis
TNF α	MM Células T	Neutrófilos, hígado, endotelio	Comparable ↑ Sepsis
IFN α	MM	Células NK, todas	Normal en RNT ↓ Pretérmino
Interleucina 3	Células T MM	Progenitor inmaduro	↓
GM-CSF	Células T Endotelio, MM	Célula progenitora	50%
G-CSF	MM, endotelio, fibroblastos	Célula progenitora	↓
M-CSF	MM, endotelio, fibroblastos	Célula progenitora	Comparable
Interleucina 8	MM, endotelio Fibroblastos	Neutrófilos	Normal
MIP-1α	Células T, MM	Monocitos, células T, eosinófilo	14-19%

Citoquinas pro-inflamatorias

Las células involucradas en la respuesta inmune son reguladas por proteínas conocidas como "citoquinas" o "interleucinas", "interferones" y factores de crecimiento hematopoyético.

Las citoquinas son factores solubles que modulan la actividad celular de proliferación, diferenciación y secreción. Estas proteínas, así como las células que las liberan, juegan un importante papel en la maduración y función de los leucocitos. Los factores, su origen, su célula blanco y su actividad en los recién nacidos comparada con los adultos se enumeran en el *cuadro III*.

Mecanismos de defensa no específicos

La epidermis de los fetos y RN pretérmino está pobremente desarrollada. Durante el desarrollo, la queratinización de la epidermis ocurre hasta la semana 20 a 22. El estrato córneo se forma hasta el tercer trimestre. Una observación interesante es que antes de la semana 30, se absorben bacterias, lo que pone en riesgo de infección a los productos. La barrera gradualmente incrementa su efectividad, después de las primeras 3 semanas de vida, la piel madura funcionalmente, independientemente de la edad gestacional.

Defensinas

Estos péptidos de defensa tienden a trabajar muy diferente a los antibióticos convencionales, los cuales generalmente bloquean una proteína crucial de un microbio invasor. Estos péptidos producen agujeros en las membranas de los microorganismos o alteran sus señales internas. Algunos parecen estimular la respuesta celular del huésped. Además, como los péptidos actúan sobre la membrana de los microorganismos, tienen menor probabilidad de desarrollar resistencia, ya que es difícil que cambien las propiedades físicas de sus membranas.

En las últimas dos décadas se han identificado péptidos antimicrobianos con presencia en diversas especies, tal como en los insectos, ranas y mamíferos, lo que sugiere que la inmunidad innata tiene profundas raíces evolutivas. Algunas como la cecropina y la atracina, tienen capacidad de lisis bacterias Gram negativas como la *Escherichia coli*, otras como la drosocina identificada en la mosca de la fruta, atacan primariamente a los hongos.

A finales de los ochenta, se encontró que la piel de las ranas tiene un potente sistema de defensa. Cuando esta es estimulada por microorganismos, los animales transpiran grandes cantidades de péptidos antibióticos llamados "magaininas". Pero aun en los animales con los sistemas inmunes más avanzados, se producen

péptidos de defensa. Se ha evidenciado que células de los intestinos, tracto respiratorio y urogenital de algunos animales secretan estos péptidos.

Se ha demostrado que los péptidos son vitales para la sobrevivencia. Genéticamente se manipularon a ratones para presentar deficiencia de una enzima necesaria para activar una defensina producida por células localizadas en la base del intestino delgado. Los investigadores supieron por décadas que las células mantenían un microambiente "estéril", pero no sabían cómo. Los ratones parecían normales al nacimiento, pero cuando fueron infectados, enfermaban y morían más rápido.

Respecto a su función, algunos investigadores evidenciaron que las cecropinas y las defensinas de los insectos o mamíferos, rompen las membranas de las bacterias cargadas negativamente. No obstante, causa sorpresa que a pesar de ser de amplio espectro y trabajar sobre membranas, estos péptidos no dañan al huésped. Se sugiere que las células del huésped pueden tener una carga negativa menor que los microbios. Pero esta explicación es limitada, por lo que se cree que los péptidos identifican los azúcares y cadenas de aminoácidos de la superficie de los microbios.

Janeway demostró que una endotoxina, hecha de lípidos y carbohidratos producida por bacterias Gram negativas como *E. coli* y *Salmonella typhimurium*, estimulan a receptores parecidos a los Toll para producir defensinas. A la fecha, se han identificado 9 receptores parecidos a los Toll (TLRs). Se están realizando estudios en fase preclínica con drosocina para combatir 2 hongos, *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, se espera iniciar el tratamiento en humanos en el 2002. Otros investigadores evalúan su utilidad en infecciones relacionadas a catéteres, acné e infecciones causadas por *Staphylococcus* y *Pseudomonas*.

Resumen de la inmunidad innata

Los expertos describen a la inmunidad innata como un sistema de vigilancia bien diseñado con una extensión, profundidad, complejidad y poder que aún no se han explorado del todo. Las principales deficiencias que presentan los fetos y recién nacidos de pretérmino son la inmadurez de sus barreras naturales, disminución en número y función de neutrófilos, células NK disminuidas en número y función, baja producción de citoquinas y niveles de complemento y otras proteínas de fase aguda reducidos.

INMUNIDAD ESPECÍFICA

La inmunidad adquirida involucra la activación de los linfocitos T y linfocitos B, expansión clonal de los linfocitos específicos y finalmente la depuración de los patógenos a través de anticuerpos y de fagocitosis. La es-

pecificidad y diversidad de la respuesta inmune específica depende de la producción de receptores de superficie en las células B y T para reconocer antígenos.

Linfocitos B

Las células B se diferencian y maduran en dos etapas. La primera etapa involucra diferenciación de las células progenitoras a linfocitos B y es independiente de antígeno. Se han encontrado a las células pre-B en hígado fetal en la semana 8. En etapas más tardías del embarazo, las células B se encuentran en la médula ósea. Después de la adquisición de receptores, los linfocitos B migran a tejidos linfoides periféricos donde tienen contacto con antígenos circulantes. La segunda etapa es antígeno dependiente e involucra la unión de un antígeno al receptor específico que es una inmunoglobulina, induciendo la proliferación de células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Síntesis de inmunoglobulinas

Después del estímulo antigénico, las células B se diferencian en células plasmáticas. Hay 5 isotipos de inmunoglobulinas primarias: IgG, IgM, IgD, IgA e IgE. La IgG es la única que atraviesa la placenta y es posible detectarla a la octava semana de gestación. Las células plasmáticas con IgM de superficie se detectan a partir de la semana 15 y con IgA e IgG a las semanas 20 a 30. En el feto normal se detecta IgM en suero hasta la semana 30 y los niveles de IgM e IgA al nacimiento son mínimos. El niño alcanza los niveles de inmunoglobulinas del adulto entre el año y los 12 años. Un hallazgo importante es el hecho que los neonatos de pretérmino siempre tienen niveles menores que los niños de término.

En la *figura 1* y *cuadro IV*, se muestran los niveles de inmunoglobulinas durante la etapa intrauterina y neonatal.

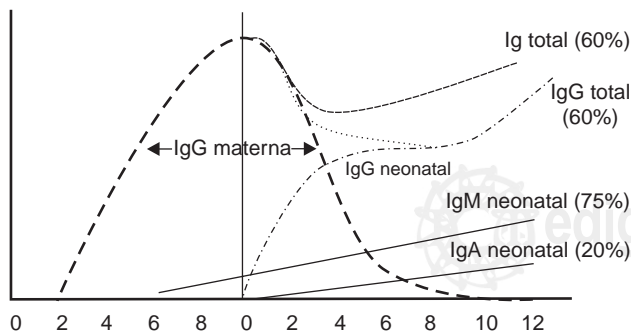


Figura 1. Niveles de inmunoglobulinas en el feto y el recién nacido.

Linfocitos T

La diferenciación de los precusores de las células T en linfocitos T maduros es la base de la respuesta inmune adquirida. El desarrollo de linfocitos T maduros involucra tanto elementos linfoides y no linfoides en el timo. Se puede encontrar timo rudimentario a la semana 8 de gestación, es posible identificar las regiones corticales y medulares desde la semana 14 y la histología tímica del neonato se encuentra a la semana 16.

Los precusores de las células T están presentes desde la semana 7 y migran del saco vitelino, hígado y médula ósea al timo.

Las características de los linfocitos T neonatales son diferentes a las de los linfocitos de los adultos, las cuales se muestran en el *cuadro V*. En el *cuadro VI* se expresan las características de las citocinas de la inmunidad específica.

Resumen de la inmunidad específica

Los linfocitos median la inmunidad adquirida y su diferenciación es la base para el reconocimiento y amplificación de la respuesta inmune. Los neonatos están protegidos en forma parcial por la transferencia pasiva de IgG materna. La respuesta inmune disminuida en los neonatos se debe a la presencia de linfocitos B y células plasmáticas inmaduras, actividad de las células T inmadura y producción limitada de inmunoglobulinas y citoquinas.

TOLERANCIA CONTRA INMUNIDAD

Un grupo de estudios que demuestran que los ratones recién nacidos pueden montar respuestas inmunes activas, retan la idea que los linfocitos neonatales son únicamente susceptibles a la inducción de tolerancia. En cierto grado, este concepto es redundante, porque es desde hace al-

Cuadro IV. Niveles de inmunoglobulinas (mg/dL) basados en la edad gestacional y edad cronológica.

Edad	IgG	IgM	IgA
26-28 semanas	251	7.6	1.2
29-32 semanas	368	9.1	0.6
RN término	1,031	11	2
1-3 meses, término	430	30	21
1-3 meses, pretérmino	145		
4-6 meses, término	427	43	28
4-6 meses, pretérmino	137		
7-12 meses, término	661	54	37
7-12 meses, pretérmino	277		
Adulto	1,158	99	200

Cuadro V. Características fenotípicas de los linfocitos T del recién nacido.

Fenotipo CD4+	El 85% expresa CD3 8 (< 5% adulto) 80 a 90% expresa CD45RA+ o fenotipo ingenuo (40-50% adultos) < 10% expresa CDw29
Número de células circulantes	Más alto que en los adultos al nacimiento CD4 ↑ CD8 ↓ Relación CD4/CD8 ↑
Respuesta proliferativa	Comparable con adultos con mitógenos Reacción cultivos linfocitos mixtos ↓ ↑ Inducción de tolerancia a superantígenos
Contacto dependiente	↓ De la expresión del CD4 0 ligando ↓ expresión de CD5 4, ICAM1, CD5 8/LFA-3
Producción de citoquinas	IL-2 normal ↓ IL-6, IL-4, IL-5, IFN γ
Citotoxicidad específica	Expresión del 30% de las perforinas Citotoxicidad celular dependiente de lectina a 40%

Cuadro VI. Citoquinas reguladoras de la inmunidad específica.

Citoquina	Fuente	Célula blanco	Comentario
Interleucina 2	Células T	Células T, B, NK	Comparable
Interleucina 4	CD4, mastocitos	Células B, T, endotelio	↓↓ a indetectables
Interleucina 5	Células T	Eosinófilos	↓
Interleucina 10	MM	MM	15-50%
	Células T	Células B	
IFN α	Células T, NK	Todas, endotelio, MM	< 10%
TGF β	Células T, MM	Células T	30-50%.

gún tiempo conocido que la respuesta inmune puede ser generada en la etapa neonatal y aun en la fetal.

BIBLIOGRAFÍA

- Marshall-Clarkle S, Reen D, Tasker L, Hassan J. Neonatal immunity: how well has it grown up? *Immunology Today* 2000; 21: 35-41.
- Arkachaisri T, Ballow M. Developmental immunology of the newborn. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19: 253-79.
- Gura T. Innate immunity: ancient system gets new respect. *Science* 2001: 2068-71.
- Ohls RK. Development of the fetal immune system. In: Anderson R. *Reproductive immunology*. 1996: 418-30.
- English BK, Wilson CB. The neonatal immune system. In: Rich. *Clinical immunology* 1996: 779-87.
- Bjorksten B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1119-27.

Dirección para correspondencia:
Dr. Martín Penagos Paniagua
Instituto Nacional de Pediatría
Servicio de Inmunología
Insurgentes Sur 3700-C
México, D.F.
Tel. 56 06 00 02, ext. 353.