

El sistema inmune neonatal y su relación con la infección

Dra. Ana Gabriela Herrera Aguirre,* Dra. Jazmín Rodríguez Tapia,**
Dr. Rodrigo Suárez Aceves,** Dr. Víctor Manuel Hernández Bautista***

RESUMEN

La etapa neonatal está caracterizada por ser un delicado proceso de adaptación de la vida intrauterina a la vida extrauterina. El recién nacido tiene que ser capaz de defenderse contra los microorganismos del medio exterior, pero algunas veces, por diferentes características no favorables del neonato, como son: bajo peso al nacer y/o prematuridad o por presentar alguna inmunodeficiencia, éste es incapaz de mostrar una adecuada respuesta inmunológica ante cualquier antígeno. En este artículo se hace una revisión acerca de las características del sistema inmunológico neonatal, los mecanismos de defensa y de inflamación involucrados en éste, así como los criterios de diagnósticos para sepsis y choques sépticos, analizando los diferentes manejos con las terapias inmunológicas.

Palabras clave: Sepsis, sistema inmune neonatal.

ABSTRACT

The neonatal period is characterized as a delicate process of adaptation from intrauterine to extrauterine life; the newborn must be able to defend itself against microorganisms from the outside, but sometimes by different unfavorable characteristics of the newborn as low birth weight, prematurity or in presence any immunodeficiency, it is unable to show adequate immune response to any antigen. In this article, we describe the characteristics of the neonatal immune system, defense and inflammation mechanisms involved in this, as well as diagnostic criteria for sepsis and septic shock analyzing different management with immunological therapies.

Key words: Sepsis, neonatal immune system.

INTRODUCCIÓN

De manera normal, podemos clasificar a los elementos en dos grandes grupos que participan en la defensa del huésped ante la infección:

1. Mecanismos inespecíficos o innatos.
2. Mecanismos específicos o adaptativos.

La respuesta inmune inespecífica o innata es la primera en actuar; ésta es la primera barrera con la que se

encuentra un microorganismo infeccioso, que no necesariamente es dependiente del recién nacido (RN) (por ejemplo, alimentación al seno materno) y que no tiene la capacidad de generar una memoria.

Los elementos que la componen son: tanto mecánicos como físicos, bioquímicos y celulares, los cuales, como todos los elementos del sistema inmunológico (SI), son sinérgicos.^{2,12,13} Estos componentes son las barreras epiteliales, los fagocitos y el sistema del complemento, principalmente.

Las barreras físicas que impiden el paso de los microorganismos hacia las estructuras internas, son la

* Médico Pediatra Inmunólogo y Alergólogo Clínico.

** Médico General egresado de la Universidad la Salle.

*** Jefe del Servicio de Inmunología Clínica del Instituto Nacional de Pediatría.

piel, la capa de moco que cubre las vías respiratorias, digestivas, urinarias, etcétera, y la capa ciliar de algunas de ellas que atrapa y desplaza hacia el exterior un gran número de microorganismos lesivos.

La motilidad ciliar y la motilidad del tubo digestivo constituyen barreras mecánicas que protegen las áreas sumamente vulnerables a las infecciones por su extensión, como lo es la superficie del tubo digestivo.^{2,14}

Algunas barreras bioquímicas son las acciones germicidas del ácido del estómago y las secreciones pancreatobiliares. Tienen la función de disminuir la carga de microorganismos viables que llegan al intestino y, debido a que es el mayor órgano inmunitario del organismo, entendemos su importancia en los mecanismo de defensa del RN.^{2,15}

La lisozima de las lágrimas y otras secreciones, así como los ácidos grasos de la superficie de la piel (incluyendo vérnix caseosa); la espermina del semen, el moco de los epitelios ciliares compuesto por la mucina las glicoproteínas las inmunoglobulinas los glucolípidos y la albúmina, así como el glucocálix de las vellosidades intestinales y la flora comensal en el intestino y la vagina, que compiten eficientemente contra un gran número de patógenos son ejemplos claros de inmunoelementos inespecíficos de tipo bioquímico.

También entre los factores innatos humorales que se secretan hacia el moco está la lactoferrina, a la cual se le atribuyen actividades bacteriostáticas, antimicóticas y antivirales.^{2,14}

Los reactantes de la fase aguda y el sistema del complemento son algunos sistemas bioquímicos inespecíficos más elaborados. La proteína C reactiva es de los reactantes de la fase aguda mejor conocidos. Éstos se incrementan rápidamente en los procesos infecciosos y su unión a las bacterias facilita que éstas sean opsonizadas y fagocitadas a través de la activación del complemento.

El sistema del complemento es un sistema bioquímico formado por más de 20 proteínas, que consisten en glicoproteínas circulantes, receptores para unión a células y moléculas reguladoras fundamentales para controlar las vías de activación y evitar el daño a los tejidos. Estas proteínas tienden a existir como precursores inertes en el plasma, y a través de tres vías diferentes, el sistema del complemento puede ser activado, ya sea de manera directa o indirecta por los propios microorganismos, a través de los procesos denominados *vía alterna* y *vía de las lectinas*, o bien, por los elementos específicos como los anticuerpos mediante la vía clásica. Por sí mismo tiene una función lítica sobre las membranas celulares de muchas bacterias, produce reacciones que atraen fagocitos al sitio de la infección (quimiotaxis), opsoniza las bacterias para facilitar su fagocitosis, amplifica la reacción inmunitaria y contribuye a producir vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar lo-

cal para facilitar la llegada de nuevos y más numerosos inmunoelementos al sitio de reacción.^{2,9,12,16}

De la médula ósea a la circulación, las células fagocíticas son liberadas y atraídas al sitio de infección por los factores quimiotácticos (citocinas), como el C5a del complemento; éstas inician el proceso de contacto con el endotelio inflamado a través de los mecanismos de adherencia, que incluyen moléculas como la L-selectina, la β -integrina y el determinante celular CD11b (receptor para el C3bi). La interacción entre la L-selectina del neutrófilo y los ligandos específicos del endotelio (incluyendo la P-selectina) inducen el fenómeno de «rodamiento» del neutrófilo sobre el endotelio. La liberación de la L-selectina y la expresión en la superficie del CD11b resultan en una firme adherencia de los neutrófilos al endotelio.^{2,17,18}

Una vez unidos, se inicia el proceso de migración transendotelial de los neutrófilos a través de las células de unión, hasta alcanzar el espacio extravascular. Una vez en él, los neutrófilos, mediante diapédesis –atraídos por los agentes quimiotácticos como la interleucina 8 (IL-8)– elaborada por las células ubicadas en el sitio de la infección, se dirigen al foco de la misma. Ahí se adhieren a los microorganismos, especialmente si éstos han sido opsonizados previamente, como por ejemplo, por la fracción C3b del complemento, por las inmunoglobulinas o por la fibronectina. Después de adherirse a los microorganismos por los receptores como el CD11b, éstos son englobados por pseudópodos e internalizados, formando una partícula intracelular llamada fagosoma, a la cual se fusionan los lisosomas para destruir al microorganismo fagocitado por la acidificación, acción de enzimas catiónicas, defensinas, lactoferrina y los mecanismos dependientes de oxígeno (anión superóxido, radical hidróxilo, peróxido de hidrógeno y oxígeno libre).

Una vez muertos y degradados los agentes patógenos, los neutrófilos inician un proceso de apoptosis y son retirados del sitio por los macrófagos.^{2,18,19}

Por otro lado, la respuesta inmune específica o adaptativa tiene la misión de reconocer antígenos y establecer una respuesta inmunitaria que elimine la fuente de ese antígeno (Ag) en particular.

Los patógenos tienen una gran multiplicidad de ciclos vitales y el organismo debe montar respuestas inmunitarias eficientes contra cada uno de ellos. Hay microorganismos esencialmente intracelulares que manifiestan alguno de sus Ags en la superficie de la célula afectada y contra ellos se genera una respuesta de tipo celular, en tanto que se monta una respuesta de tipo humoral por los anticuerpos contra los Ags reconocidos en el espacio extracelular.^{2,16,20}

Respecto a la inmunidad humoral, la estructura de las inmunoglobulinas o los anticuerpos (Ig/Ac) poseen dos porciones principales, la primera es una fracción variable o Fab, la cual identifica y se une a un Ag específico y la segunda, fracción cristalizable o Fc, la cual interac-

túa con el sistema del complemento y con diferentes células del SI que poseen receptores Fc (RFc), como los polimorfonucleares, los mononucleares e incluso los linfocitos T citotóxicos, fenómeno que se conoce como citotoxicidad mediada por Acs o ADCC).^{2,21,22}

Las Igs son generadas por los linfocitos B, los cuales, una vez estimulados, se diferencian en las células plasmáticas productoras de anticuerpos, de tipo IgM en las respuestas primarias y de tipo IgG en las respuestas secundarias.

La unión de los Acs con algunas toxinas las neutraliza, su unión con el virus disminuye la adherencia de éstos a las células del huésped y, por lo tanto, disminuye la posibilidad de una infección.^{2,23}

Las células T son decisivas en la respuesta inmunitaria mediada por las células, reaccionan ante el Ag, originados en el interior de la célula. Existen dos clases de estas células, en relación al determinante celular que poseen, CD8, las cuales reconocen los fragmentos de los Acs unidos a las moléculas del tipo I del complejo principal de la histocompatibilidad (CPH-I), con la capacidad de reconocer y destruir las células infectadas por el virus y las CD4, que reconocen los Acs unidos a las moléculas CPH-II y tienen una variedad de funciones en el control de diferentes respuestas inmunitarias; por ejemplo, reconocen los fragmentos del Ag ligado a CPH-II en la superficie de una célula de la familia de los monocitos/macrófagos, conocida como la célula presentadora del Ag (CPA); éstas pueden liberar citocinas que activen al macrófago para destruir los patógenos intracelulares; si reconocen un complejo del Ag/CPH en una célula B, la activa para que se divida y diferencie, y de este modo cooperar con la producción de la Acs entre otras funciones.^{2,12,16}

El SI entonces, está constituido por los componentes humorales (complemento, Acs, citocinas y defensas, entre otros) y por los componentes celulares (como linfocitos, monocitos y células dendríticas, etc), los cuales se relacionan y se regulan de manera coordinada. Debido a la variedad y especificidad de cada uno de los factores participantes, la interacción entre los componentes del SI resulta altamente compleja.

La inmunidad celular y humoral de los RN no está completamente desarrollada (la actividad fagocítica, la síntesis de las Igs, la actividad del complemento o la función de los linfocitos) por lo que éstos son los más propensos a desarrollar infecciones, además de que durante el periodo intrauterino no existe un estímulo inmunológico significativo que active las reacciones inmunitarias preventivas.¹

No se sabe con certeza si el número de células presentes influye de alguna manera sobre la progresión y la calidad de la propuesta inmunológica que se desarrollará, pero parece que la aparición de la leucocitosis fisiológica del neonato indica que el desarrollo de la respuesta

inmunológica, poco energética o limitada, no se debe a las limitantes cuantitativas, sino que pareciera que, el defecto condicionante de la respuesta del neonato, está más bien asociada con las características funcionales de las células.¹

Un aspecto relevante de la inmunidad celular neonatal es el hecho de que, tanto en modelos murinos como en humanos, predomina el subtipo Th2 sobre el subtipo Th1; lo anterior tiene un importante efecto sobre la producción de IL-2 que se encuentra disminuida, lo que explica la pobre respuesta medular en los procesos infecciosos caracterizados por las citopenias.²

Se ha encontrado que las células neonatales son menos capaces de sintetizar el IFN γ en respuesta a la IL-12, a diferencia de los adultos. Probablemente la IL-12 no pueda inducir la expresión del IFN γ debido a los defectos a nivel del receptor para la IL-12. El IFN γ induce la expresión de moléculas de clase II, aumenta el potencial citotóxico, incrementa el estallido respiratorio y apoya el desarrollo de las respuestas celulares (tipo Th1) para controlar las infecciones virales.

En el neonato, también se ha encontrado una menor expresión de marcadores en las superficies celulares, por ejemplo, la expresión en la superficie del LT del ligando para CD40 (CD40L o CD154), lo cual es importante, ya que los LB realizan el cambio de isotipo de IgM a IgA, IgG e IgE, de forma dependiente del CD154 (LT) con CD40 (LB).

Hay una menor expresión de receptores para la IL-4, la IL-2 y el TNF α , así como una mayor proporción de células con fenotipo «naive» CD45RA+.

La capacidad fagocítica en el neonato es menor; esto, aunado a un fenotipo inmaduro de las CPA, condiciona las respuestas inmunológicas pobres en calidad y en cantidad. Las células dendríticas muestran un fenotipo inmaduro, debido a la ausencia de CD80 y CD86, entre otros marcadores.¹

También los neonatos tienen una menor actividad citotóxica y en ellos se ha detectado una menor proporción de linfocitos que expresan perforina, además de mostrar una pobre respuesta de proliferación celular a los estímulos alogénicos secundarios y ante superantígenos.

A partir de la semana 24 de gestación, se inicia la diversidad del repertorio inmunológico, la cual resulta ser limitada a expensas de CDR3.

Se ha encontrado un menor desarrollo de enfermedad injerto contra huésped, al ser utilizadas las células neonatales como fuente de células para el trasplante de médula ósea y una mayor susceptibilidad que las células del adulto a desarrollar «tolerancia inmunológica».¹

En lo que se refiere al sistema de defensa humoral, es necesario hacer una revisión acerca del proceso de transferencia materna de Acs, la cual es determinante para la defensa del RN y el lactante, durante los prime-

ros seis a ocho meses de vida extrauterina; este periodo debe sincronizarse con su propia síntesis de Igs, comportamiento que determinará la relación futura con los Ags de tipo infeccioso.

ONTOGENIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Las células pre-B son detectadas en el hígado humano fetal, alrededor de la semana ocho de gestación y en la médula ósea fetal alrededor de la semana 13. Para la semana 18 a 22, se pueden detectar las células pro-B o pre-B en el hígado, pulmón y riñón.

A mediados del embarazo, la médula ósea es el sitio principal para el desarrollo de las células pre-B; después de la semana 30 de gestación sólo ocurre en MO.

A partir de la décima semana de vida intrauterina, se inicia la síntesis fetal de la IgM, aunque sea en forma mínima y se empieza a incrementar a partir de la doceava semana de gestación. Para la semana 16, las células B procedentes de la MO expresan Igs de superficie de todos los isotipos. A partir de la semana 20 de gestación, las IgG de origen materno inician su paso transplacentario hacia el producto, aunque hay reportes que ya para la semana 17 se encuentran circulando. Para la semana 30, alcanzan la mitad de la concentración de los RN de término y para la semana 33 alcanzan los niveles similares a los maternos.²⁴

En la etapa neonatal, podemos encontrar la IgM en una concentración equivalente al 10% de la del adulto; las concentraciones mayores se pueden orientar hacia una infección de tipo congénito, tal como la sífilis o la toxoplasmosis. La IgM aumenta rápidamente después del primer mes de vida, como respuesta a la colonización intestinal y otros estímulos antigénicos y para el año de edad los niveles son aproximadamente el 60% en los adultos; por el contrario, la concentración de la IgG al nacimiento corresponde a un 110% de la del adulto normal, aproximadamente 1,200 a 1,300 mg/dL. Este fenómeno se debe a la transferencia constante de la IgG desde la madre al feto. Para el año de edad, la concentración de la IgG es aproximadamente el 60% de la del adulto.²⁴

En los prematuros se encuentran niveles menores, que alcanzan un nadir a los tres meses de edad, aproximadamente. Se reportan valores de 82 mg/dL para RN entre 25 y 28 semanas de gestación (SDG) y 104 mg/dL para RN de 29 a 32 SDG.

La IgG es el isotipo de la Ig predominante en todas las edades, de la cual hay cuatro subclases (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). Todas las subclases, excepto la IgG4, pueden activar la vía clásica del complemento.²⁴

Conforme el individuo crece, los niveles de la IgG materna disminuyen en forma progresiva a partir del tercer al sexto mes de vida extrauterina y en pocos casos hasta los 18 meses; este periodo es crítico para el lactante, ya que dependerá únicamente de su propia síntesis de la IgG. Los niveles de la IgG se equiparan a los

del adulto alrededor de los cuatro a cinco años de vida, aunque hay reportes de que las subclases de IgG3 e IgG1 que alcanzan los niveles adultos a los ocho años de edad y las subclases de la IgG2 e IgG4 lo hacen hasta los 10 o 12 años de edad. Esto se relaciona con la capacidad de respuesta disminuida frente a antígenos bacterianos polisacáridos, la cual es predominantemente para la IgG2.²⁴

Durante la lactancia, a través del calostro pasan de la madre al niño de cinco a seis gramos de la IgA en las primeras 24 horas y en la leche, de 1 a 2 g diarios. Esta IgA protege no sólo contra infecciones a nivel digestivo, sino también respiratorio y urinario. La alimentación al seno materno, además, es una condición protectora del eventual desarrollo de las enfermedades alérgicas.¹²

El calostro tiene un gran contenido de linfocitos, PMN y monocitos. La leche humana es muy rica en lactoferrina, una glucoproteína ligadora de hierro, que compete ávidamente por radicales de hierro, arrebatándoselos a las bacterias patógenas. También la leche materna es rica en lisozima –300 veces más que la leche de vaca–; esta enzima no está presente en el intestino del niño durante los primeros meses, y tiene una gran actividad bactericida.^{2,12}

EVOLUCIÓN DE LA INMUNIDAD CELULAR

Las células T circulantes, son detectadas desde las etapas tempranas de la gestación, aproximadamente desde la semana 12.5. Para la semana 14 de gestación, se encuentran las células T CD4+ y CD8+ en el hígado fetal y en el bazo y las células T CD4+ son detectables en los ganglios linfáticos, demostrando la migración del linaje de las células T maduras del timo. El porcentaje de las células T en la circulación fetal o del prematuro, se va incrementando de manera gradual durante el segundo y tercer trimestre del embarazo hacia el sexto mes de vida, seguido por una disminución gradual a los niveles del adulto durante la infancia. El radio de las células T CD4+ a CD8+ en la circulación es alto (aproximadamente 3.5) durante la vida fetal y disminuye gradualmente con la edad. Los niveles de expresión de $\alpha\beta$ TCR, CD3, CD4, CD5, CD8 y CD28 en el feto y en el neonato son similares a las células T de los adultos.²⁴

Prácticamente todas las células T periféricas fetales y neonatales expresan la molécula CD38. Esta molécula también se encuentra en la mayoría de los timocitos, lo que sugiere entonces que las células T periféricas en el feto y en el neonato representan una población inmadura transicional. En estudios *in vitro* se ha observado que las células neonatales T CD4+ pierden la expresión de CD38 con la IL-7 por 10 días, sugiriendo que la citocina promueve la maduración independientemente del acoplamiento del complejo $\alpha\beta$ -TCR/CD3. Una fracción importante de las células T en el bazo fetal, entre las semanas 14 y 20 de gestación, es CD38.²⁴

Las células T circulantes tanto en neonatos de término como pretérmino (entre 22 a 30 semanas de gestación) y en fetos en el segundo trimestre expresan predominantemente un fenotipo de superficie CD45RA^{alto}CD45RO^{bajo}, que también encontramos en las células T antigénicamente vírgenes de los adultos. Aproximadamente el 30% de las células T circulantes de los neonatos de término son CD45RA^{bajo}CD45RO^{bajo}, un fenotipo raro o ausente en las células T circulantes adultas, por lo que parecen ser células semejantes a los timocitos inmaduros, más que a las células vírgenes.²⁴

Algunos estudios han mostrado que los neonatos sanos y los fetos, al final de la gestación, carecen de las células T circulantes CD45RO^{alto}, de acuerdo a su pobre exposición a los Ags extraños. La expresión de otros marcadores de superficie, como CD29 y en el caso de las células T CD8+ carentes de receptores inhibidores de muerte (KIRs) y CD11b es consistente con las poblaciones antigénicamente vírgenes que predominan en el neonato sano.

Conforme aumenta la edad va aumentando la exposición a los Ags. La expresión posterior del fenotipo CD45RO^{alto} es causada por la acumulación de la exposición antigénica y activación de las células T, que conducen también a la generación de las células T de memoria.^{1,2,24}

La función de las células dendríticas circulantes en el neonato se encuentra reducida. Estas células son muy importantes para la activación antigénica de las células T humanas a través de los antígenos. Esta función disminuida en el neonato, compromete la presentación de las proteínas solubles a un mayor número de aloantígenos, que son efectivamente presentados por monocitos y células dendríticas.²⁴

Durante la etapa fetal y neonatal disminuye la citotoxicidad mediada por las células T, así como la participación de las células T en las reacciones de hipersensibilidad retardada y la diferenciación de las células B, ya que ésta es apoyada por los LT.

La producción de las citocinas se encuentra disminuida en los neonatos. Hacia el año de edad se incrementa la capacidad de los linfocitos periféricos de producir el IFN- γ , IL-4 e IL-10. La disminución de la expresión en la superficie de una familia de ligandos de factor de necrosis tumoral (TNF), sobre todo del CD40 ligando, contribuye a estos déficits.²⁴

No hay transferencia materna de inmunidad celular específica hacia el feto, es entonces en el tiempo que ésta funcionará de manera normal.

SEPSIS Y SISTEMA INMUNE NEONATAL

La importante mortalidad por la sepsis en el neonato, está definitivamente relacionada con las características de «inmunodeficiencia de tipo transitoria» que se asienta en este periodo de la vida, ya que prácticamente

todas las líneas del sistema inmune se encuentran reducidas, tanto en cantidad como en calidad, así como también en forma secundaria, las barreras naturales (las cuales son una parte muy relevante del sistema inmune innato) se encuentran alteradas entre muchas variables, por la monitorización invasiva y las técnicas terapéuticas que se utilizan en las unidades de cuidados intensivos neonatales, tales como: la intubación endotraqueal, los catéteres, la nutrición parenteral prolongada, el ayuno prolongado, los antibióticos de amplio espectro. Otro factor de riesgo neonatal es la presencia de las malformaciones congénitas mayores.^{5,8}

También se han establecido factores de riesgo que afectan en forma directa a los sistemas de defensa del neonato, atribuibles a la madre, tales como la ruptura prematura de las membranas, sobre todo si es mayor a 24 horas, corioamnionitis, fiebre materna, parto prolongado con asfixia perinatal o bien los relacionados con el RN, como son bajo peso para la edad gestacional y la desnutrición *in utero*, así como factores ambientales como condiciones insalubres para el nacimiento.^{2,4,25}

FACTORES DE RIESGO EN EL RECIÉN NACIDO^{3,7}

- Deficiencias inmunes cuantitativas y cualitativas
 1. Hay una síntesis retardada de la IgM por debajo de la semana 30 de gestación.
 2. Dependencia de la IgG materna.
 3. La transferencia placentaria materna de la IgG al feto es mayor a las 32 SDG.
 4. La IgA secretora está muy disminuida, tanto en los pulmones como a nivel gastrointestinal. Además, las barreras físicas naturales son inmaduras, especialmente la piel, el cordón umbilical, el pulmón y el intestino.
 5. Hay disminución de la actividad de la vía alterna del complemento (C3), por lo que existe una deficiencia en la opsonización de los gérmenes con la cápsula polisacárida.
 6. Disminución de la fibronectina (50% de los niveles del adulto).
 7. En cuanto a la función de las células fagocíticas (PMN y monocitos) hay un rápido agotamiento de los depósitos de los neutrófilos, sobre todo en su forma madura a nivel medular, ya que con la exposición a un agente infeccioso, estos neutrófilos tienen una menor capacidad de adherencia, migración, quimiotaxis y fagocitosis, por lo tanto, tienen una menor capacidad bactericida.
 8. La inmunidad mediada por los linfocitos T helper y NK está alterada y la memoria inmunológica es deficiente.
 9. Disminución de la hipersensibilidad retardada.

10. Potencial de la disminución de la diferenciación en las células B.
11. Sistema reticuloendotelial: disminución en la remoción de los Ags.

- Prematurez

Las alteraciones inmunitarias están relacionadas a la edad gestacional; mientras más prematuro sea el RN, mayor será su inmadurez inmunológica y mayor su riesgo de infección. La transferencia placentaria materna de la IgG al feto es predominantemente a las 32 SDG. Por lo tanto el RN depende de los Acs maternos pasivamente adquiridos, transmitidos por vía transplacentaria desde las 24 a 26 SDG. Los RN prematuros tienen significativamente menores niveles de la IgG que los nacidos a término.³

- Infección intraamniótica

La infección intraamniótica puede afectar a los tejidos maternos, como la decidua, el miometrio y los tejidos de origen fetal (membranas amnióticas y coriónicas, líquido amniótico y cordón umbilical o placenta).

La corioamnioitis ocurre en el 50% de los pretérminos que nacen antes de la semana 30. Hay una asociación entre la infección intraamniótica, la ruptura de membranas y el parto pretérmino.³ También hay factores de riesgo perinatales, asociados a la madre, como presencia de patología materna, tales como la diabetes, la drogadicción, la autoinmunidad, las enfermedades de transmisión sexual, las infecciones de vías urinarias, la insuficiencia ístmico cervical, la ruptura prolongada de las membranas y la corioamnioitis (las dos últimas previamente comentadas).⁵

Hasta este momento hemos mencionado algunas de las características del SI neonatal y los factores de riesgo, que lo hacen más propenso a desarrollar la sepsis y, por lo tanto, es importante tener claras algunas definiciones:

Sepsis neonatal: se define como síndrome clínico, caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica; se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR); bacterias, hongos o virus, en los primeros 28 días de vida.

El cuadro clínico se caracteriza por los datos sumamente sutiles, por lo que se requiere un alto índice de sospecha, diferenciando lo que sucede en la población pediátrica y adulta de lo que sucede en el periodo neonatal.^{3,25}

Síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF): es la condición subclínica descrita inicialmente en las

madres con inicio de trabajo de parto y de membranas íntegras; éste se observa también en producto pretérminos de embarazos con ruptura prematura de las membranas.

El feto y el RN menor de 72 horas expresan este tipo de respuesta, diferente al SRIS del paciente adulto y pediátrico, manifestando al menos dos de los siguientes signos:³

- Taquipnea (FR > 60 rpm) además de quejido, desaturación o retracción.
- Inestabilidad en la temperatura < 36 o > de 37.9 °C.
- Llenado capilar > 3 segundos.
- Leucopenia o leucocitosis < 4,000/mm³ o > 34,000/mm³.
- PCR > 10 mg/dL.
- IL-6 o IL-8 > de 70 pg/mL.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva.

Presentan neutrofilia, un alto número de glóbulos rojos nucleados y elevados niveles de factor estimulante de colonias de granulocitos.

El mecanismo para conocer si un feto presenta SRIF es estudiar el cordón umbilical; la inflamación del mismo y la vasculitis coriónica son los hallazgos histopatológicos más importantes de este proceso. Los RN con SRIF tienen un mayor riesgo de presentar displasia broncopulmonar y parálisis cerebral.

Los órganos afectados por el SRIF incluyen al sistema hematopoyético, al sistema adrenal, al corazón, el cerebro, el aparato respiratorio y la piel.³

Sepsis severa: se asocia a la hipotensión o disfunción de un órgano.

Choque séptico: es una sepsis severa sin respuesta a los líquidos de reanimación, por lo que se indica soporte inotrópico.

Síndrome de falla multiorgánica: falla de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantener en forma espontánea su actividad.

- La sepsis neonatal se clasifica según los parámetros clínicos y de laboratorio en:³

- **Sepsis primaria:** sin foco aparente de una infección.

- **Sepsis secundaria:** infección por microorganismo que se encuentra en un sitio primario identificado.

- **Sepsis neonatal temprana:** en las primeras 72 horas de vida, refleja una transmisión vertical (por ejemplo, infección por *Streptococcus agalactiae* o del grupo B).

- **Sepsis neonatal tardía:** se presenta posterior a las primeras 72 horas de vida, refleja una transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria (por ejemplo, IVU nosocomial).

- **Bacteremia/infección:** es el proceso patológico caracterizado por la invasión de tejidos o fluidos normalmente estériles por microorganismos potencialmente patógenos.
- **Sepsis probada:** un cultivo positivo y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva en presencia de los signos clínicos de la infección.
- **Sepsis probable:** signos y síntomas de infección con al menos dos resultados de laboratorio anormales, en presencia de los cultivos negativos.
- **Sepsis posible:** signos y/o síntomas de infección con la proteína C reactiva (PCR) o IL-6/IL-8 elevados en presencia de los cultivos negativos.
- **Sepsis descartada:** ausencia de síntomas y/o signos de infección con resultados de laboratorio anormales.
- **Sepsis nosocomial:** infección que ocurre 48 horas posteriores al ingreso a la UCIN, sin antecedentes de infección en la admisión, presenta un cultivo positivo o RCP positivo en presencia de los indicadores clínicos de la infección.³

LA INFLAMACIÓN Y EL SISTEMA INMUNE DEL NEONATO

La etapa neonatal confiere una respuesta particular ante los estímulos de diversa índole, los cuales generan inflamación; aunado a la «inmunodeficiencia» existe la posibilidad de inflamación, así como déficit en sus mecanismos de regulación, por lo que en el periodo neonatal hay un gran riesgo de desarrollar sepsis y respuesta inflamatoria sistémica. Posterior al estímulo infeccioso grave puede sobrevenir lo que se conoce como «disonancia inmunológica», punto en el cual las citocinas proinflamatorias predominan sobre las antiinflamatorias, llevando al SI a un estado de inflamación crónica difícil de revertir.

Es importante considerar que el efecto clínico de las citocinas proinflamatorias tales como la IL-1, el TNF α , e IL-6 no es tan evidente como sucede a otras edades, tanto en pediatría como en la edad adulta, de ahí la respuesta paradójica que conjuga lo catastrófico del evento biológico con su tenue presentación clínica.⁷

FISIOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación es una respuesta rápida, humoral y celular amplificada. Las citocinas son los mensajeros fisiológicos de la respuesta inflamatoria. Son pequeñas moléculas proteicas o glucoproteicas cuya función fundamental es intervenir en la transmisión de la infor-

mación de una célula a otra. Se unen a receptores específicos de sus células blanco, provocando en éstas, modificaciones que llevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios. En el proceso séptico inducen la liberación de óxido nítrico (NO) y metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos). Su efecto se ejerce fundamentalmente sobre las células que rodean a la efectora. Las principales citocinas proinflamatorias son el factor de la necrosis tumoral (TNF- α), las interleucinas (IL-1b, IL-6 e IL-8) y los interferones. La infección es el mayor estímulo para la liberación de las citocinas, sobre todo por la acción de las moléculas bacterianas, como la endotoxina (LPS), que es reconocida por las células del sistema inmune innato, específicamente Toll Like Receptors o TLR-2 y TLR-4.⁷ Los polimorfonucleares, los monocitos-macrófagos y las células endoteliales son los efectores celulares de la respuesta inflamatoria. La activación leucocitaria lleva a su agregación en la microcirculación con la liberación de los mediadores inflamatorios. Las células endoteliales expuestas a este medio de factores humorales y leucocitarios también se activan y comienzan la expresión de diversas moléculas de adhesión y receptores en su superficie, que favorecen el paso de polimorfonucleares a los tejidos lesionados, junto con la síntesis y la secreción de citocinas y otros mediadores inflamatorios secundarios, como las prostaglandinas, los leucotrienos, los tromboxanos, el factor activador de plaquetas (PAF), las radicales libres de oxígeno, el óxido nítrico (NO) y las proteasas. Muchos de estos mediadores secundarios son producidos también por los leucocitos. Las células endoteliales activadas y el incremento de las citocinas en el medio activan la cascada de la coagulación provocando fenómenos trombóticos locales.⁷

En la mayoría de los casos, el efecto benéfico de los mediadores proinflamatorios supera sus efectos negativos. Eliminan los tejidos dañados, promueven el crecimiento de los tejidos y combaten los organismos patógenos, las células neoplásicas y los Ags extraños. Para evitar que esos mediadores desarrollen efectos nocivos por sobrestimulación, el organismo rápidamente desarrolla una respuesta antiinflamatoria y compensatoria, mediante las citocinas, como las interleucinas 4, 10 y 11 (IL-4, IL-10 e iL-11), los receptores solubles y los antagonistas de receptores. Alteran la función de los monocitos y reducen la capacidad de las células de producir las citocinas proinflamatorias.⁷

Otro componente fundamental del sistema es el endotelio. Normalmente las células endoteliales expresan un fenotipo anticoagulante, anti-adhesión celular y vasodilatador. En la inflamación, expresan propiedades procoagulantes y pro-adhesión celular.⁷

En ocasiones, la homeostasis no se restablece, iniciándose una respuesta sistémica masiva. El efecto de las citocinas se transforma en deletéreo y los me-

diadores inflamatorios disparan distintas cascadas con la activación sostenida del sistema reticuloendotelial, la pérdida de la integridad microvascular y la disfunción de los órganos distantes del sitio de la agresión inicial. El desequilibrio con una mayor agresión inflamatoria produce un estado de choque profundo, con gran mortalidad, que se presenta en forma fulminante.

La antiinflamación, lleva al paciente luego de los primeros días de la sepsis a un estado de anergia, «disonancia inmunológica». Esta situación define un cuadro llamado síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS), que explica el aumento de las sobreinfecciones, como las producidas por catéteres o heridas, lo que evidencia el estado de inmunodepresión resultante.⁷

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS Y EL CHOQUE SÉPTICO EN NEONATOS

El fenómeno de la cascada séptica, que lleva a la falla orgánica múltiple, se debe más a una inadecuada respuesta autoinmunitaria que al daño tisular directo de la bacteria. La evidencia clínica y experimental indica que la fisiopatología de esta reacción inflamatoria es mediada por citocinas que aparecen en la circulación sistémica. Esta evidencia se desprende de tres elementos esenciales:

1. Existe un incremento de las citocinas plasmáticas en todos los síndromes sépticos.
2. La infusión endovenosa de las citocinas resulta en un estado similar al séptico.
3. Los bloqueadores de las citocinas abortan algunos de los efectos fisiológicos de la sepsis.⁷

Aunque muchas citocinas juegan un posible rol en la patogénesis y todas éstas han sido aisladas y caracterizadas, las siguientes tienen un rol clínicamente importante: factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), IL-1 beta, IL-6 e IL-8.⁷

La endotoxina de los gramnegativos, que entra a la circulación sistémica, es el principal inductor primario de la reacción séptica, pero en los RN los gérmenes causales de la sepsis son los grampositivos y sus exotoxinas.

A diferencia de los adultos y niños mayores, en los que coexisten y se superponen dos fenómenos hemodinámicos llamados choque «frío» y choque «caliente», los RN sépticos se presentan clínicamente más parecidos al choque «frío», con la disminución del gasto cardíaco, mal perfundidos, vasos contraídos e hipotensos, agregándose además un fenómeno de aumento de la resistencia vascular pulmonar, que deriva en la hipertensión pulmonar. Hay inhibición del factor de relajación del endotelio (NO) y con un importante aumento del tromboxano A2, lo cual probablemente tenga una relación.⁷

TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL

Los defectos descritos en la respuesta inmunitaria del neonato poseen una característica fundamental: son transitorios.

Lo más importante para evitar la sepsis es la prevención, mediante el conocimiento de los factores de riesgo; para evitar la sepsis nosocomial, el lavado de las manos antes y después de explorar al paciente evita la diseminación de bacterias, así como la alimentación enteral lo más pronto posible; se debe evitar en la medida de lo posible el uso de los catéteres, y si se tienen que utilizar, emplear la técnica aséptica al colocarlos y tratar de que permanezcan el menor número de días que sea posible; en cuanto a los cuidados de la piel, en algunos casos se debe utilizar la profilaxis antibiótica para el *Streptococcus agalactiae*, entre otras.^{3,25}

Una vez que se ha desarrollado la sepsis neonatal, el tratamiento está dirigido a mantener un equilibrio metabólico y nutricional adecuado; el soporte ventilatorio tiene la función de lograr un estado ácido-base óptimo y el aporte hidroelectrolítico se proporciona de acuerdo a las condiciones dinámicas del paciente. El mantenimiento de las constantes vitales y su monitorización continua permiten asegurar la estabilidad hemodinámica.^{3,5}

El manejo integral de la sepsis neonatal en la UCIN incluye: oxigenoterapia, ventilación mecánica, líquidos intravenosos, soporte inotrópico y alimentación parenteral.^{3,25}

Algunas series mencionan que el tratamiento de la sepsis puede dividirse en cuatro rubros:⁵

1. Estabilización inmediata del paciente.
2. Tratamiento específico para las bacterias u hongos que originan la sepsis.
3. Tratamiento para el choque séptico.
4. Empleo de adyuvantes.

Es precisamente este último rubro del que hablaremos a continuación, ya que no resultan objeto de esta revisión los rubros anteriores respecto a la terapéutica de la sepsis neonatal.

USO DE TERAPIAS INMUNES PARA EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL

De todas las inmunoterapias aplicadas a cualquier RN hasta el momento, la leche materna es la más antigua, accesible, barata y eficiente. La leche materna es una fuente de factores inmunitarios específicos e inespecíficos; sintetiza algunos factores del complemento, como C3 y C4, así como la lisozima y la lactoferrina que es eficaz en la destrucción de las bacterias grampositivas y gramnegativas. Cuenta con los linfocitos T y B viables. La Ig predominante en la leche materna es la IgA secretora;

el bífido de la leche materna es un polisacárido rico en nitrógeno que estimula el crecimiento de la *Lactobacillus bifidus*, importante para el desarrollo de la flora comensal intestinal, y la lactoperoxidasa presente en la misma, capaz de producir *in vitro* un sistema antibacteriano al reaccionar con el peróxido de hidrógeno.²

La administración por vía enteral o parenteral de los alimentos enriquecidos con elementos que mejoran la capacidad inmunitaria se le ha llamado inmunonutrición.

Uno de esos elementos es la glutamina, a la que se le ha asociado con la disminución en el desarrollo de la sepsis nosocomial, la disminución en la translocación bacteriana, la menor estancia en el ventilador y la reducción en los costos de atención a los RN. Otros elementos son la arginina, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, los nucleótidos, los prebióticos, los probióticos, el ácido butírico y la alimentación o estimulación enteral en sí misma.^{2,14,26}

La utilización de las terapias que interfieran o bloqueen la cascada inflamatoria sistémica de la sepsis ha sido ampliamente estudiada y motivo de controversia. A pesar de las múltiples terapias en los modelos experimentales animales, con resultados alentadores, no existe una correlación satisfactoria con estudios clínicos en seres humanos. Además, la mayoría se realiza en los adultos y niños, existiendo muy pocos estudios randomizados en los RN.⁷

Las técnicas de biología molecular han permitido desarrollar citocinas recombinantes, anticuerpos específicos con alta afinidad y receptores de citocinas en modelos experimentales. Las estrategias para bloquear las citocinas incluyen moléculas neutralizantes que se unen a éstas y al bloqueo de los receptores donde interactúan las citocinas en el órgano blanco. Los posibles sitios de intervención en la cascada séptica incluyen los siguientes:

- Bloqueadores de la endotoxina y la exotoxina.
- Bloqueadores de mediadores próximos: IL-1b y TNF-alfa.
- Bloqueadores de otras citocinas proinflamatorias, inducidas por los mediadores próximos: IL-6, TX, PAF, IL-8, INF gamma, leucotrienos, eicosanoides, fibrinolíticos, etc.
- Citocinas antiinflamatorias: IL-10 y IL-4.
- Factores de crecimiento del sistema inmune: G-CSF y GM-CSF.
- Uso de transfusiones de neutrófilos para potenciar la respuesta celular del huésped.
- Uso de las Igs exógenas para potenciar la defensa humoral del huésped.
- Fármacos que disminuyan el daño en el órgano blanco: antioxidantes, inhibidores de radicales libres y de proteasas, inhibidores del óxido nítrico.

- Fármacos antiinflamatorios generales (esteroides, pentoxifilina, etc.) y antiinflamatorios específicos (linfocitos Th1/Th2).
- Remoción de las citocinas de la circulación: exanguíneo-transfusión, hemofiltración y plasmaféresis.⁷

ESTRATEGIAS PARA BLOQUEAR LAS ENDOTOXINAS

La liberación bacteriana de la endotoxina (cápsula lipopolisacárida) es el fenómeno más proximal de la cascada séptica, y su infusión puede remedar todos los fenómenos de la sepsis. Se han desarrollado anticuerpos contra la endotoxina (LPS) y su principal componente, el lípido A, por ingeniería genética (Acs monoclonales) y otros murinos. Otras aproximaciones potenciales son: bloquear el LPS con neutralizantes endógenos o naturales (proteínas catiónicas-CAP-7 y 18 y la proteína que aumenta la permeabilidad-BPI), bloquear la interacción del LPS con su receptor celular (CD14) y utilizar los agonistas del lípido A, que compiten con el receptor. Ninguna de estas terapias se ha probado en el RN.⁷

ESTRATEGIAS PARA BLOQUEAR LAS CITOCINAS

El TNF-alfa y la IL-1 son considerados los principales mediadores proximales de la sepsis, sus niveles plasmáticos se elevan tempranamente en el curso del síndrome séptico. Su infusión provoca fiebre, catabolismo, síntesis hepática de reactantes de la fase aguda, hipotensión y taquicardia, además de una disminución transitoria de los granulocitos. El incremento del TNF se ha asociado a una mayor mortalidad.

Dos estudios recientes en un pequeño número de adultos, usando anticuerpos monoclonales de la fracción F (ab') 2 del anticuerpo contra el TNF-alfa, mostraron una reducción de la mortalidad cuando se usaba la IL-6 como marcador de la sepsis grave. También se han ensayado receptores solubles de la superficie para el TNF, sin resultados.⁷

La pentoxifilina, una xantina con efecto inhibitorio del TNF-alfa en monocitos/macrófagos (inhibidor de fosfodiesterasa), ha demostrado reducir el riesgo de la sepsis tardía en los neonatos prematuros, en dos estudios randomizados de uso profiláctico, sin efectos adversos demostrables, debido a su efecto inmunorregulador. Faltan estudios con mayor número de pacientes para tener una conclusión.^{5,27}

El uso de anticuerpos monoclonales contra la IL-6 y del INF gamma, no ha mostrado beneficios en los estudios realizados.

Otras anticitocinas naturales como el TNF soluble y el anticuerpo IL-1, mostraron efectos benéficos en los animales, pero en un gran estudio en adultos no se demostró reducción de la mortalidad.⁷

El uso de las citocinas antiinflamatorias como la IL-10 en modelos animales, muestra resultados promisorios por su efecto inmunomodulador, no hay ensayos publicados en los RN o niños.

Los antagonistas de la PAF reducen la mortalidad en modelos animales y en al menos un estudio en adultos con sepsis por gramnegativos. Falta evaluación en los neonatos y niños.⁷

La sepsis neonatal habitualmente se asocia a la coagulación intravascular diseminada por la estimulación de la cascada fibrinolítica. El uso de la antitrombina III, la heparina y el plasma fresco congelado ha mostrado ser beneficioso en adultos, pero sus efectos en el RN no se han corroborado.⁷

ANTIINFLAMATORIOS GENERALES

El rol de los inhibidores de las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos como tratamiento de la sepsis aún no está establecido.⁷

Los esteroides han sido ensayados en la sepsis desde 1951. Su utilidad se discute en varios metaanálisis recientes en niños con sepsis (más de 40 estudios). De los 10 estudios bien realizados sólo uno mostró beneficios; se concluye que no reducen la mortalidad. No hay metaanálisis de estudios con esteroides en los RN y no deben usarse por sus evidentes efectos adversos, excepto en la insuficiencia suprarrenal demostrada.⁷

INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTE CON SEPSIS

Los niveles de las Igs en el prematuro son un 40% de los del RN de término. Hay una inmadurez de los linfocitos B, de las células plasmáticas secretoras de las Igs y de los linfocitos T cooperadores. Además los Acs tipo-específicos de la cápsula polisacárida son deficientes, lo que hace atractivo el uso exógeno de la gammaglobulina polivalente. Se han realizado múltiples estudios en los RN pretérminos para la prevención de la sepsis. La administración de la IgIV en los RN como profilaxis demostró en un completo y reciente metaanálisis, una pequeña pero significativa reducción en la incidencia de la sepsis (reduce la aparición de la sepsis en un 6%). El efecto sobre los neonatos de término con diagnóstico de sepsis es más evidente que en el fenómeno de la profilaxis; por lo anterior, y por la elevada mortalidad en el periodo neonatal, encontramos justificado su uso, sobre todo cuando han fallado algunas otras medidas de soporte.^{7,25,28}

Tres revisiones sistematizadas de Cochrane de estudios aleatorizados controlados en cerca de 6,000 pacientes sugieren que el uso de la IgIV no específica y policlonal, es segura y disminuye la sepsis en 15% cuando se usa como profiláctica, pero no reduce la mortalidad en esta situación. Cuando la IVIG se utiliza como tratamien-

to agudo, hay una reducción de la mortalidad de 45% y por lo tanto mejora el pronóstico neurológico.^{29,30}

Las Ig poliespecíficas son productos para uso intravenoso de naturaleza heterogénea, preparados a partir de un pool de 10,000 a 20,000 donantes humanos. Contienen más de 90% de la IgG en forma monomérica, poliespecífica, con distribución normal de subclases, libre de agregados, cantidades mínimas de otras Igs y están libres de agentes infecciosos. Pueden ser IgIV o enriquecida con la IgM y que también contienen la IgA (IGMAIV). Debido a la selección estricta de los donantes seronegativos y a los procedimientos físicos y químicos de la inactivación viral, el riesgo de transmisión del VIH, virus B o C de hepatitis, entre otros, es prácticamente nulo con los preparados actuales.³¹

Su utilidad está dada por dos mecanismos esenciales: acción antimicrobiana y modulación de la respuesta inflamatoria, a través de la inactivación de las toxinas, la estimulación de leucocitos y la actividad bactericida del suero, interferencia con el efecto de las citocinas y la prevención de la excesiva activación del complemento.³¹

Dentro del contexto de la inmunomodulación con gammaglobulina intravenosa, resulta interesante la adición de una IgM al producto mencionado, colocándolo superior a la IgIV; sin embargo, la escasa experiencia con el producto lo hace casi anecdótico.^{30,31}

La actividad de la IgIV enriquecida con la IgM se puede explicar por tres mecanismos:

- Contiene varios anticuerpos que protegen contra las endotoxinas bacterianas y exotoxinas mediadas por la neutralización del antígeno.
- La capacidad de la opsonización de los anticuerpos contenidos en la Ig puede estimular la fagocitosis e incrementar la actividad bactericida de los neutrófilos.
- Resultados *in vitro* e *in vivo* demuestran una actividad sinérgica con los antibióticos betalactámicos dado su alto contenido de anticuerpos antibetalactamasas, adicionando una mayor acción contra *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Klebsiella*.
- Mayor inhibición de la activación excesiva de complemento, comparada con la IgIV.^{3,31}

Las reacciones adversas a estos preparados son infrecuentes y rara vez severas, lo que permite que estos productos sean considerados como medicamentos seguros.³¹

Se han intentado algunas otras terapéuticas para mejorar la capacidad de la opsonización del RN; entre ellas están la administración de sangre y sus derivados (plasma como fuente de factores del complemento, anticuerpos y granulocitos). Sin embargo, el uso de éstos puede incrementar el riesgo de una transmisión de agentes infecciosos e idealmente deberían contener anticuerpos

específicos contra el microorganismo que esté afectando al RN, por lo que no siempre resultan la mejor opción.²

FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS Y TRANSFUSIÓN DE GRANULOCITOS

La tendencia del neonato séptico a la neutropenia y a la depleción de los depósitos medulares de neutrófilos hace atractivo el uso de transfusiones de las células blancas y de los factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocito-macrófagos, ya que la neutropenia se asocia a un mal pronóstico.²⁵

La reserva de neutrófilos del RN es cinco veces menor que la del adulto; por otro lado, la maduración del neutrófilo del prematuro sano es mucho más rápida que la del adulto; esta maduración acelerada puede conllevar a una deficiencia en la síntesis de gránulos específicos que contengan mieloperoxidasa y otros elementos celulares que se sintetizan durante la etapa de mielocito.^{2,32}

Los GM-CSF y G-CSF son citocinas naturales que estimulan la producción y la acción antibacteriana de los neutrófilos. Su uso en la sepsis es discutible ya que tres estudios bien realizados, con 359 neonatos como profilaxis y siete estudios en la sepsis sospechada con 257 pacientes, no mostraron para ninguna de las dos una reducción en la incidencia ni en la mortalidad por la sepsis. Ambas incrementan significativamente los recuentos de neutrófilos sin efectos adversos demostrables y se deben usar para el tratamiento de la neutropenia severa (NT < 1,000) debido a la hipertensión arterial materna o secundaria a neutropenias congénitas, pero su uso en la sepsis continúa en discusión.⁷ Algunas series reportan utilidad en su uso, sobre todo en los neonatos sépticos que cursan con neutropenia, ya que además de aumentar los neutrófilos, aumentan los eosinófilos, los monocitos, los linfocitos y las plaquetas que contribuyen a la disminución de la mortalidad en la sepsis neonatal.^{2,33}

Tampoco hay evidencias concluyentes respecto al uso de las transfusiones de granulocitos en neonatos sépticos como el tratamiento de rutina. Cuatro pequeños estudios aleatorizados y controlados, pero muy heterogéneos, en un metaanálisis no mostraron diferencias respecto al grupo control en reducir la morbilidad ni la mortalidad por la sepsis. En este mismo análisis, cuando se comparó la transfusión de granulocitos con la inmunoglobulina, se demostró una reducción marginal de la mortalidad.⁷

HEMOFILTRACIÓN, PLASMAFÉRESIS Y EXANGUÍNEO

La remoción de los mediadores proinflamatorios se puede hacer por diferentes técnicas extracorpóreas, como la hemofiltración continua, la hemodiálisis, la plasmaféresis o por la exanguinotransfusión que tiene efecto

sobre la mortalidad de los pacientes adultos con sepsis o shock séptico. La hemofiltración elimina por convección las moléculas de pequeño tamaño del tipo 30 kD. El balance teórico que produce la HF entre los mediadores inflamatorios y antiinflamatorios es desconocido, dado que no todas las moléculas se depuran por igual. Su rol en el RN no está demostrado. La exanguino-transfusión (ET) es un método que elimina una gran cantidad de mediadores en un periodo de tiempo corto, al igual que la plasmaféresis (PF), por lo que ha sido reportada como de utilidad en algunos casos de choque. Estas técnicas no alteran el balance pro-antiinflamatorio, ya que eliminan todas las moléculas en un periodo corto de tiempo, pero su aplicación en un RN enfermo (séptico) tiene una alta mortalidad y se debe ser cauto con su utilización.⁷

ESTRATEGIAS DE INMUNOMODULACIÓN EN EL ÓRGANO

Existe mucha evidencia clínica y experimental de la participación del óxido nítrico (un potente vasodilatador) en los fenómenos hemodinámicos del choque séptico. Investigaciones en perros tratados con L-arginina (un inhibidor de la sintetasa del NO) mostraron buenos resultados iniciales, con una mejoría de la resistencia vascular pulmonar y del gasto cardiaco, pero posteriormente se produjo una mayor mortalidad tardía, lo que se repitió en dos pequeños estudios en los adultos. También hay evidencias respecto al rol de los neutrófilos en el daño directo tisular por producción de radicales libres, proteasas y la liberación de lisoenzimas y oxidantes directamente en el tejido blanco, especialmente en el tejido endotelial y a nivel alveolar pulmonar. Estudios que usaron CD18 (potente receptor que promueve la adherencia de neutrófilos) mostraron una reducción de la mortalidad y del daño tisular en modelos de conejos. El uso de antioxidantes y de inhibidores de proteasas se ha intentado con resultados variables en animales. Los ensayos con este tipo de terapéuticas están en evaluación.⁷

PROTEÍNA C ACTIVADA RECOMBINANTE HUMANA (RHAPC)

Se ha mostrado que reduce la mortalidad en la sepsis grave en adultos; la revisión Cochrane no ha encontrado estudios controlados en los RN. Se requieren ensayos grandes y bien diseñados para dilucidar su efectividad en la reducción de la mortalidad y los resultados adversos en los neonatos con sepsis grave.³

Y así como esta última terapéutica parece promisoría para el tratamiento de la sepsis neonatal, así lo son otras opciones; por ejemplo, la fibronectina, el factor de transferencia, la IL-2, los interferones y los factores del complemento, las cuales se vislumbran como potenciales terapéuticos que pudieran sumarse al arsenal de la

inmunoterapia contra la infección en el RN, aunque debemos esperar a contar con más estudios al respecto y resultados concluyentes.^{2,27,34-36}

CONCLUSIONES

Sabemos mucho acerca de la respuesta inmunológica en el periodo neonatal; sin embargo, aún es demasiado lo que debemos aprender al respecto.

Es fundamental el conocimiento de las características del SI neonatal ya que es una etapa crítica en la vida, donde el conocimiento y el reconocimiento del comportamiento del neonato ante el proceso infeccioso será preponderante para la supervivencia del RN, en especial si este neonato es prematuro o tiene bajo peso al nacer. Debemos conocer las deficiencias del SI neonatal para estar alertas y actuar en consecuencia con las terapéuticas que contribuyan a evitar o disminuir la morbilidad y la mortalidad del neonato.

Debe haber un alto índice de sospecha para el diagnóstico de la sepsis neonatal ya que los datos clínicos son imprecisos y debemos apoyarnos de los estudios que confirmen este diagnóstico, pues la sepsis neonatal, es la causa de la morbimortalidad más importante en este periodo de la vida. También debemos estar alerta al reconocimiento de los factores de riesgo de ese neonato que lo pueden hacer más propenso a desarrollar los procesos infecciosos y que dado su carácter de «inmaduro» no puede limitar y eliminar a los microorganismos involucrados. Y debemos recordar que la prevalencia de la sepsis está inversamente relacionada al peso al nacer.

Los avances en la inmunonutrición permitieron adicionar la glutamina a la NPT tradicional; la ventilación de alta frecuencia y el advenimiento del factor surfactante han mejorado la supervivencia de los pacientes afectados por la prematuridad y el órgano de choque pulmonar. La inmunomodulación es aún terreno fértil y poco explotado en lo que respecta al periodo neonatal, considerando que uno de los puntos importantes es restablecer el equilibrio entre los procesos proinflamatorios y antiinflamatorios.

Probablemente, el uso cada vez más generalizado de la gammaglobulina intravenosa pueda ser el punto de referencia para lograr la flexibilidad y la amplitud de criterio que han permitido los ensayos con antimicrobianos cada vez más potentes y a un alto costo económico; estamos seguros de que en el momento en que la utilización de inmunomoduladores con moléculas diversas como factores de regulación de citocinas proinflamatorias e incluso el factor de transferencia sean parte de nuestra labor clínica diaria, habremos dado un gran paso hacia adelante en nuestra lucha por mejorar la supervivencia de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Cérbulo A, Ortiz F, Arredondo J. La respuesta inmune celular del neonato. *Perinatol Reprod Hum.* 2000; 14: 88-97.
- González N, Saltigeral P, Macías M. *Infectología neonatal. Capítulo 1.* 2a. ed. México: Mc Graw Hill; 2006: pp. 2-12.
- Coronell W, Pérez C, Guerrero C. Sepsis neonatal, artículo de revisión. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría.* 2009; 23(90): 57-68.
- Khinchi Y, Kumar A, Yadav S. Profile of neonatal sepsis. *Journal of College of Medical Sciences-Nepal.* 2010; 6(2): 1-6.
- Carrillo R. *Sepsis.* México: Academia Mexicana de Cirugía. Colección Memoria Editorial Alfil; 2010: pp. 561-574.
- Lawn JE, Cousens S, Zupan J. Lancet neonatal survival steering team: four million neonatal deaths: when? where? why? *Lancet.* 2005; 365: 891-900.
- Orfali J. Sepsis neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. *Revista Pediatría Electrónica.* 2004; 1(1): 25-31.
- Patrick C. *Clinical management of infections in immunocompromised infants and children. capítulo 2.* Estados Unidos: Lippincott Williams and Wilkins; 2001: pp. 35-61.
- Nemirovsky M, Homberg J. *Fundamentos de inmunología. Bases estructurales, fisiológicas y fisiopatológicas de la respuesta inmune. Capítulo 16.* México: Editorial Trillas; 2003: pp. 254-256.
- Parslow T, Stites D, Terr A. *Inmunología básica y clínica. Capítulo 41.* 10a. ed. México: Editorial Manual Moderno; 2002: pp. 649-669.
- Sen Gupta P. *Clinical Immunology. Capítulo 79.* India: Oxford University Press; 2003: pp. 854.
- Rojas W, Anaya J, Aristizábal B, Cano L. *Inmunología, compendio de la 15a edición de inmunología de Rojas.* Colombia: Corporación para investigaciones biológicas; 2010, pp. 210-212.
- Turvey S, Broide D. Chapter 2: Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2 Suppl. 2): 1-32.
- Neu J, Bernstein H. Update in host defense and immunonutrients. *Clin Perinatol.* 2002; 29(1): 41-64.
- Insoft RM, Sanderson IR, Walker WA. Development of immune function in the intestine and its role in neonatal disease. *Pediatr Clin North Am.* 1996; 43(2): 555-571.
- Roitt I. *Inmunología. Fundamentos.* Capítulo 13. 7a. ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1994: p. 254.
- Corado J. Células dendríticas, respuesta inmunitaria y señales de peligro. *Gaceta Médica de Caracas.* 2011; 1-17.
- Koenig JM, Poder MC. Neonatal neutrophils: the good, the bad and the ugly. *Clin Perinatol.* 2004; 31(1): 39-51.
- Male D, Roitt IY. Adaptive and innate immunity. In: Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology.* London: Churchill Livingstone; 1989. pp. 1.1-1.9.
- Playfair JH. Principles of immunity to infection. In: Brostoff J, Scandling GK, Male D, Roitt IM. *Clinical immunology.* London: Lippincott; 1991. pp. 22.1-22.10.
- Bernier GM. Anticuerpos e inmunoglobulinas: estructura y función. En: Bellanti JA. *Inmunología.* México: Interamericana; 1986. pp. 98-116.
- Rook G. Cell mediated immune responses. In: Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology.* London: Churchill Livingstone; 1989. pp. 9-12.
- Herscovitz HB. Inmunofisiología: función celular e interacciones celulares en la formación de anticuerpos. En: Bellanti JA. *Inmunología.* México: Interamericana; 1986. pp. 129-176.
- Lewis D, Tu W. The physiologic immunodeficiency of immaturity. Capítulo 22. Stiehm, pp. 687-741.
- Coto G, Ibáñez A. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León.* 2006; 46(Supl.1): 125-134.
- Dewitt RC, Kudsk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. *Infect Disease Clin North Am.* 1999; 13(2): 465-481.

27. Zimmerman JJ. Appraising the potential of pentoxifylline in septic premies. *Crit Care Med*. 1999; 27(4): 695-697.
28. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001: CD001239.
29. Study protocol. The INIS Study. International Neonatal Immunotherapy Study: non-specific intravenous immunoglobulin therapy for suspected or proven neonatal sepsis: an international, placebo controlled, multicentre randomised trial. The INIS Study Collaborative Group. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2008; 8: 52. doi: 10.1186/1471-2393-8-52.
30. Kreymann G, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2007; 35(12): 2677-2685.
31. Salinas J, Fica A. Inmunoglobulinas en sepsis y shock séptico. *Rev Chil Infect*. 2005; 22(1): 21-31.
32. Berger M. Complement deficiency and neutrophil dysfunction as risk factors for bacterial infection in newborns and the role of granulocyte transfusion therapy. *Rev Infect Dis*. 1990; 12: S401.
33. Bilgin K. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics*. 2001; 107(1): 36-41.
34. Van Der Poll T. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1(3): 165-174.
35. Wilson CB. Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr*. 1986; 108: 1.
36. Moretti E, Baigorria S, Manzanares L. *Interleucina-6, receptor soluble de interleucina 2 y proteína c reactiva como marcadores de sepsis neonatal*. Argentina: Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana; XXXIV, 2001. pp. 1-4.

Dirección para correspondencia:
Dra. Ana Gabriela Herrera Aguirre
Instituto Nacional de Pediatría.
Av. Insurgentes Sur 3700-C,
Col: Insurgente Cuicuilco, 04530,
Coyoacán, México, D.F.
E-mail: ana.herrera_aguirre@novartis.com