

ARTÍCULO
ORIGINAL

Soria-Villa R¹,
Reyna-Figueroa J¹,
Lara-Sánchez J¹,
Cérbulo-Vázquez A¹
Ortiz-Ibarra FJ¹.

1. Departamento de Infectología
e Inmunología Perinatal.
Instituto Nacional de
Perinatología. Montes
Urales #800 Lomas Virreyes
CP 11000 México DF

CORRESPONDENCIA DE
AUTOR:

Teléfono: 55 20 99 00 ext. 321
Fax: 55 20 00 34
E-mail: fjo@starmedia.com

Evaluación de los valores de inmunoglobulinas y de complemento en una población de recién nacidos sanos mexicanos

RESUMEN

Objetivo: Conocer la concentración normal de las inmunoglobulinas M, G, y A además de componentes del complemento C3 y C4 en el recién nacido (RN) sano del INPer.

Pacientes y Métodos. Se obtuvo sangre de cordón umbilical de las placentas de RN captados en la unidad tocoquirúrgica del Instituto Nacional de Perinatología. Todos los RN fueron considerados eutróficos sanos después de vigilarlos clínica y hematológicamente durante las primeras 72 horas (h) de vida extrauterina. Se excluyeron a los RN menores de 28 semanas de gestación, ruptura prematura de membranas mayor de 12 h, o con diagnóstico de infección o malformación congénita.

Resultados: Se evaluaron 110 sueros de RN, 59 masculinos y 51 femeninos. Sesenta de ellos (54.5%) fueron productos pretérmino y 50 (45.4%) de término. La concentración promedio de Inmunoglobulinas y complemento en RN de término arrojó los siguientes resultados: IgG 1260 mg/dl, IgA 8.8 mg/dl, IgM 18.1 mg/dl, factor C3 33 mg/dl, y factor C4 del complemento 10.2 mg/dl. Mientras que en RN pretérmino se obtuvieron los siguientes promedios en la concentración de inmunoglobulinas y factores del complemento: IgG 947 mg/dl., IgA 1.6 mg/dl., IgM 13 mg/dl., factor C3 36 mg/dl. y factor C4 de 11 mg/dl.

Conclusiones: Los datos sugieren que la concentración de ciertas inmunoglobulinas y de componentes del complemento, no es diferente entre RN de término y pretérmino. La concentración de IgM, IgG e IgA, y de C3 y C4 es más alta en población mexicana que lo reportado previamente en otras razas y regiones geográficas.

Palabras Clave: Recién nacido pretérmino, Recién nacido de término, Complemento, Respuesta Humoral.

ABSTRACT

Objective: To know the normal immunoglobulin (M, G and A) and complement's component (C3 and C4) concentration at the healthy newborn.

Patients and Methods: Cord blood samples was obtained from newborn's placentas captured at the Instituto Nacional de Perinatología. By clinical and hematological monitoring, during the first 72 h of intrauterine life, all the newborns were qualified healthy eutrophic. Newborns with age under 28 week of gestation (SDG) or delivery's products that developed membrane rupture premature over 12 h, or products with infection or congenital malformation were excluded.

Results: One hundred ten newborns were evaluated, 59 males and 51 females. Sixty of them (54.5%) were preterm products and 50 (45.4%) were term products. The IgG average concentration at term newborns (RNT) was 1260 mg7dl, while at preterm newborns (RNPT) was 947 mg/dl. The IgA average concentration at RNT was 8.8 mg7dl, while at RNPT was 1.6 mg/dl. The IgM average concentration at RNT was 18.1 mg7dl, and at RNPT was 13 mg/dl. The C3 average concentration at RNT was 33 mg/dl, while at RNPT 36 mg/dl. The C4 average concentration at RNT was 10.2 mg7dl, while at RNPT 11 mg/dl.

Conclusions: The data suggest that; A) the concentration of certain immunoglobulins and certain complement's components dose were not different between RNT and RNPT. B) The IgM, IgG e IgA, and C3 y C4's concentration is higher than the concentration previously reported. And C) It's probable that the humoral response's potential at RNT and RNPT could be quite similar.

INTRODUCCIÓN

La respuesta inmunológica humoral es indispensable para controlar ciertas infecciones bacterianas y/o virales⁽¹⁻⁶⁾. A pesar de que el sistema inmunológico del recién nacido (RN) es considerado inmaduro⁽⁷⁻¹¹⁾, éste es capaz de generar procesos de activación celular similares a los que ocurren en adultos⁽¹²⁻¹³⁾. Entre las condiciones que podrían explicar la aparente inmadurez inmunológica del RN se encuentran el ser proclive a la tolerancia inmunológica y el provenir de un sitio inmunológicamente privilegiado.

Se ha descrito que, en la respuesta inmunológica humoral del neonato, existe una marcada disminución de la actividad lítica del complemento, así como una limitada producción de anticuerpos contra polisacáridos bacterianos⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. La respuesta humoral del neonato esta dominada por la síntesis de IgM, aunque pequeñas cantidades de IgG1 e IgG3 se han detectado en RN⁽¹⁷⁾. Sin embargo, la transferencia de inmunoglobulinas IgG de la madre al feto y al recién nacido parece ser el mecanismo importante, por el cual la madre otorga inmunidad al recién nacido durante las primeras semanas de vida independiente. Por su parte, la IgA es una de las primeras líneas de defensa contra la invasión microbiana en mucosas. Las concentraciones reportadas de IgA secretora son independientes de la edad, los altos niveles de IgA en saliva de RN indican la existencia de un sistema inmunológico competente en la mucosa oral, tan temprano como desde los primeros 10 días de vida extrauterina.

El objetivo del presente estudio es cuantificar las inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, y factores del complemento C3 y C4 en suero de RN no infectados mexicanos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se obtuvo sangre de cordón de las placentas de RN captados en la unidad tocoquirúrgica del Instituto

Nacional de Perinatología. Se consideraron RN pretérmino (RNPT) a los productos únicos vivos con edades de 28 a 36.6 semanas de gestación (SDG) por Capurro, y de término (RNT) a RN con edades de 37 a 41.6 SDG por Capurro. Todos los RN fueron considerados eutróficos y sanos mediante vigilancia clínica y hematológica durante las primeras 72 horas de vida extrauterina, para descartar infección. Se excluyeron a productos de madres con factores de riesgo a infección temprana neonatal como fiebre materna, ruptura de membranas mayor de 12 horas, corioamnionitis, infección de vías urinarias materna, o cervicovaginitis no tratada al momento del nacimiento. Se excluyeron también neonatos que desarrollaron infección o sospecha de infección, o algún padecimiento propio del recién nacido en los primeros 7 días de vida; o a quienes se les documentó alguna malformación congénita.

Muestras

Después del nacimiento el médico neonatólogo se encargó de obtener 3 ml de sangre de cordón umbilical de placenta en un tubo sin anticoagulante, posteriormente se centrifugó la muestra a 900 x g por 10 minutos para obtener el suero. El suero resultante se depositó en un vial y se almacenó a -70 °C hasta ser procesado.

La determinación de inmunoglobulinas y complemento se realizó utilizando el nefelómetro 100 de BEHRING con reactivos de la misma casa comercial. Se obtuvieron curvas de calibración para cada una de las inmunoglobulinas utilizando diferentes estándares; obteniendo los siguientes intervalos de detección: para IgG de 48 -1800 mg/dl, IgM de 2 - 450 mg/dl, IgA de 1.5 - 48 mg/dl, C3 de 1.9 - 60 g/dl y C4 de 1.15 - 36 mg/dl. Se incluyeron sueros control de BEHRING, de concentración conocida para las diferentes inmunoglobulinas y fracciones del complemento para monitorear la precisión y exactitud de las determinaciones.

Los resultados se analizaron con estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se evaluaron los sueros de un total de 110 recién nacidos, 59 (53.6%) del sexo masculino y 51 (46.3%) del sexo femenino.

Se analizaron los pacientes con base en su edad, ya sea mayor o menor de 32 SDG, así entonces se obtuvo que 34 de ellos fueron menores de 32 SDG y 76 de ellos fueron mayores 32 semanas o más. En este último grupo es donde se encontraron diferencias en las concentraciones de IgG, mientras que en el resto de inmunoglobulinas y en los elementos del complemento no se encontraron diferencias en sus concentraciones (Tabla 1).

Tabla 1. Concentraciones promedio de Inmunoglobulinas y complemento en pacientes menores ó de 32 SDG y mayores.

	menores de 32 semanas		32 semanas o más	
	mg/dl	DE	mg/dl	DE
IgG	603	110	1008	230
IgA	1.5	0.7	1.9	0.3
IgM	14	8	13	5
C3	31	16	37	11
C4	9.4	3	11	2

Tomando en cuenta el peso al nacer se analizaron los pacientes con peso menor a 1500 g (37 pacientes) y de 1500 g ó más (73 pacientes). La concentración promedio de IgG fue de 768 vs 1007 mg/dl. Así mismo, los valores para IgA fueron de 1.3 vs 2.2 mg/dl, para IgM fueron de 13 vs 13 mg/dl, para el factor C3 fueron de 33 vs 38 y finalmente para el factor C4 fueron de 8 vs 11 mg/dl, respectivamente.

Agrupando a los pacientes de acuerdo a la edad gestacional, 60(54.4%) RN fueron de pretérmino y 50 (45.4%) de término, encontrando diferencias en la concentración de IgG en ambos grupos, no así con el resto de los elementos. Las concentraciones de Inmunoglobulinas y de complemento se presentan en la tabla 2

Tabla 2. Concentraciones de inmunoglobulinas y complemento de acuerdo a edad gestacional menor a 37 SDG (Pretérmino) ó de 37 SDG y mayores (Término).

	Pretérmino		Término	
	mg/dl	DE	mg/dl	DE
IgG	947	38	1 260	99
IgA	1.6	1.0	8.8	6.6
IgM	13	10	18.1	0.5
C3	36	17	33	23
C4	11	3	10.2	7.6

DISCUSIÓN

La concentración de inmunoglobulinas IgG, IgA y IgM ha sido reportada por diferentes autores en diversas zonas geográficas y con diferentes razas humanas ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Sugestivamente, algunas de las concentraciones reportadas en uno y otro estudio son diferentes, lo que hace indispensable la evaluación particular de las diferentes poblaciones. Ejemplo de ello son los trabajos de Allansmith y colaboradores ⁽¹⁹⁾ quienes reportaron que la IgA no es detectada dentro de los primeros 5 días de vida extrauterina en el suero de 10 RN sanos. En contraste, nosotros detectamos IgA en el suero de RN sanos en muestras de cordón tanto en RNPT como en los RNT. La razón de esta discrepancia quizás es debida a la sensibilidad del método utilizado para obtener la concentración de las inmunoglobulinas, mientras Allansmith utilizó la inmunodifusión radial sencilla, nosotros usamos un método basado en la nefelometría.

Otros autores como Yeung ⁽²⁰⁾ reportaron que la concentración promedio de IgG en el suero de RNPT menores de 32 SDG es aproximadamente de 450 mg/dl y en RNT de 37 SDG es aproximadamente de 1000 mg/dl. En contraste, nosotros encontramos que en los RNPT menores de 32 SDG, la concentración promedio de IgG es de 603 mg/dl aproximadamente, y los mayores de 37 SDG tienen concentraciones cercanas a los 1260 mg/dl. El resul-

tado es consistente y sugiere que la concentración normal promedio de IgG en neonatos normales es más alta que lo propuesto por Yeung; quien además reporta que aunque la concentración de IgA en suero de RN no es mayor de 2 mg/dl, si es posible detectar IgA en el suero de estos sujetos, lo cual apoya nuestros resultados y difiere de los encontrados con el grupo de Allansmith. Finalmente, el grupo de Yeung también reportó que la concentración de IgM en RN es de alrededor de 15 mg/dl lo cual es muy similar a lo que nosotros reportamos para RNT y RNPT (18 mg/dl y 13 mg/dl respectivamente).

Yeung también reportó que la concentración de IgG sérica tiene una relación directamente proporcional con la edad gestacional⁽²⁰⁾. Dado que el peso aumenta al avanzar la edad gestacional, nosotros exploramos, si el peso de los productos también tiene una relación proporcional con la concentración de IgG, Ballow et al⁽²¹⁾ realizaron un estudio en cual se cuantificó la concentración de inmunoglobulinas en plasma en niños prematuros con peso al nacer menor de 1500 g. Las cuantificaciones se realizaron al nacer y hasta los 6 meses de vida extrauterina. Ballow et al encontraron que la concentración de IgG en plasma de prematuros menores de 32 SDG fue de alrededor de 400 mg/dl. Asimismo, la concentración de IgM e IgA en esta misma población fue de alrededor de 10 mg/dl y 1 mg/dl respectivamente. En contraste, en nuestro estudio encontramos que las concentraciones de IgG en suero en niños menores de 32 SDG fue de alrededor de 600 mg/dl y en niños con peso menor de 1500 g fue de alrededor de 750 mg/dl. La diferencia que obtuvieron los dos grupos, en la concentración de la inmunoglobulina, no se explica por la utilización de suero o plasma. Las diferencias quizás pueda atribuirse al hecho que utilizaron diferentes técnicas para determinar la concentración, Ballow et al utilizaron ELISA y nuestro grupo nefelometría. Por otro lado, las concentraciones de IgA e IgM obtenidas por el grupo de Ballow son muy similares a lo que nosotros obtuvimos.

Se ha reportado que la síntesis de inmunoglobulinas comienza alrededor de la 20 SDG⁽¹⁸⁾. Como se sabe, los niveles de IgG en el feto y en el recién nacido está influido básicamente por el paso transplacentario. Interesantemente, las concentraciones séricas de IgA e IgM no se incrementan después de la semana 32. Los datos sugieren que a partir de la semana 32 aumenta el transporte de IgG y no el de IgA o IgM de la madre al feto. De hecho, al clasificar a los neonatos en mayores o menores de 32 SDG encontramos que la concentración de IgG es similar en ambos grupos de neonatos.

Nuestros resultados muestran que, al comparar la concentración sérica de IgG, IgA, IgM, C3 y C4 entre neonatos a término (≥ 37 SDG) y de pretérmino (<37 SDG) no se observaron diferencias. Dado que la concentración de cada uno de estos componentes se alcanza a la 37 SDG, los resultados sugieren que el potencial de respuesta humoral entre neonatos de término y de pretérmino es similar. Es decir es probable que RNT y RNPT pueden enfrentar retos inmunológicos con la misma capacidad de respuesta y probablemente el mismo grado de efectividad.

Los componentes C3 y C4 del sistema de complemento son detectables en fases tempranas de la gestación, aunque sus niveles son bajos. Estos componentes no atraviesan la barrera placentaria y por lo tanto los componentes C3 y C4 detectados son derivados del feto. Los neonatos prematuros en general tienen niveles bajos de complemento pero estos se incrementan con la edad. Los resultados muestran que los niveles de C3 y C4 son similares en neonatos de término y pretérmino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apicella MA, Westerink MAJ, Morse SA, Schneider H, Rice PA, Griffiss JM. Bactericidal antibody response of normal human serum to the lipooligosaccharide of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Dis* 1997; 153: 520-526.
2. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 1985; 64: 145-156.
3. Levine B, Hadwick JM, Trapp BD, Crawford TO, Bollinger RC, Griffin DE. Antibody-mediated clearance of alphavirus infection from neurons. *Science* 1991; 254: 856-860.

4. Dietzschold B, Kao M, Zheng YM, Chen ZY, Maul G, Fu ZF, Rupprecht CE and Koprowski H. Delineation of putative mechanisms involved in antibody-mediated clearance of rabies virus from the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7252-7256.
5. Mazanec MB, Kaetzel CS, Lamm ME, Fletcher D, Nedrud JG. Intracellular neutralization of virus by immunoglobulin antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6901-6905.
6. Lodmell DL, Esposito JJ, Ewalt LC. Rabies virus anti-nucleoprotein antibody protects against rabies virus challenge in vivo and inhibits rabies virus replication in vitro. *J Virol* 1993; 67: 6080-6086.
7. Hodge S, Hodge G, Flower R and Han P. Cord Blood Leukocyte Expression of functionally Significant Molecules Involved in the Regulation of Cellular Immunity. *Scand J Immunol* 2001; 53: 72-78.
8. Sautois B, Fillet G and Beguin Y. Comparative cytokine production by in vitro stimulated mononucleated cells from cord blood and adult blood. *Exp Hematol* 1997; 25(2): 103-108.
9. Harris DT, Schumacher MJ, Locascio J, Besecon FJ, Olson GB, DeLuca D, Sheker L, Bard J and Moyses EA. Phenotypic and functional immaturity of human cord blood T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 (21): 10006-10010.
10. Urashima M, Hoshi Y, Shishikura A, Kamijo M, Kato Y, Akatsuka J and Maekawa K. Umbilical cord blood as a rich source of immature hematopoietic stem cells. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36 (6): 649-655.
11. Takahashi N, Imanishi K, Nishida H and Uchiyama T. Evidence for immunologic immaturity of cord blood T cell. Cord blood T cells are susceptible to tolerance induction to in vitro stimulation with a superantigen. *J Immunol* 1995; 155 (11): 5213-5219
12. Vekemans J, Amedei A, Ota MO, D'Elis M, Goetghebuer T, Ismaili J, Newport MJ, Del Prete G, Goldman M, Mcadam KPWJ and Marchant A. Neonatal bacillus Calmette-Guerin vaccination induces adult-like IFN- γ production by CD4+ T lymphocytes. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1531-1535.
13. Kadowaky N, Antonenko S, Ho S, Risoan MC, Soumelis V, Porcelli SA, Lanier LL and Liu YJ. Distinct cytokine profiles of neonatal natural killer T cells after expansion with subsets of dendritic cells. *J Exp Med* 2001; 193 (10): 1221-1226.
14. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis* 1992; 165: S49-S52.
15. Cooke JV, Holowach J, Atkins JE, Powers JR. Antibody formation in early infancy against diphtheria and tetanus toxoids. *J Pediatr* 1948; 33: 141-146.
16. Paton JC, Toogood IR, Cockington RA, Hansman D. Antibody response to pneumococcal vaccine in children aged 5 to 15 years. *Am J Dis Child* 1986; 140: 135-138.
17. Oxelius VA and Svenningsen NW. IgG subclass concentrations in preterm neonates. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 626-630.
18. Alford CA Jr, Wu LYF, Blanco A (1974). Developmental humoral immunity and congenital infections in man. In: Neter J, Milgram F (eds) *The immune system and infectious diseases*. Kerger, Basel. Pp 42-58.
19. Allansmith M, McClellan BH, Butterworth M and Maloney JR. The development of immunoglobulin levels in man. *The J of Pediatr* 1968; 72 (2): 276-290.
20. Yeung CY and Hobbs JR. Serum (G globulin levels in normal premature, post-mature, and "small-for-dates" newborn babies. *The Lancet* 1968; 1: 1167-1170.
21. Ballou M, Cates LK, Rowe JC, Goetz C and Desbonnet Ch. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500g) premature infants: Concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatric Res* 1986; 20 (9): 899-904.