



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

"PERFIL INMUNOLÓGICO PARCIAL DE RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS CON PESO MENOR A 1500 GRAMOS EN UN
HOSPITAL DEL I.S.S.S.T.E."

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. LUIS GERARDO FLORES VILLANUEVA

ASESOR:

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

CO-ASESOR:

DR. RICARDO GUIDO BAYARDO



MÉXICO, D. F.

NOVIEMBRE, 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
I.S.S.S.T.E.

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
I.S.S.S.T.E

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ
ASESOR DE TRABAJO DE TESIS
CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
I.S.S.S.T.E.

DR. LUIS GERARDO FLORES VILLANUEVA
MEDICO RESIDENTE DE 5TO AÑO DE NEONATOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
I.S.S.S.T.E.

**Mi agradecimiento ahora y siempre,
A mis padres por el apoyo incondicional,
A mi esposa por su amor y comprensión,
A mi hija que es mi fuerza interior,
A todas las personas involucradas en este proyecto.**

INDICE

1. RESUMEN	5
2. SUMMARY	6
3. INTRODUCCIÓN.....	7
4. MATERIAL Y METODOS	11
5. RESULTADOS	12
6. DISCUSIÓN	13
7. CONCLUSIONES	15
8. BIBLIOGRAFÍA	16
9. ANEXOS	17

RESUMEN

Introducción.- El desarrollo del sistema inmune se caracteriza por una serie de eventos que comienzan en la vida fetal. La respuesta inmune se divide en innata y adquirida. La inmunidad innata incluye piel, membranas mucosas, complemento, citoquinas y proteínas de fase aguda. La inmunidad adquirida se compone de linfocitos B y T. **Material y Métodos.-** Caracterizar los valores basales de biometría hemática, inmunoglobulinas (IgG total con IgG1 y 4, IgM, IgA e IgE), complemento (C3 y C4), interleucinas (IL-1beta, IL-2R, IL-6, IL-8 e IL-10) y factor necrosis tumoral alfa en diferentes grupos de neonatos con peso <1500 gramos nacidos en el C.M.N. "20 de Noviembre" durante el periodo del 1° marzo al 31 agosto de 2007. Las muestras se procesaron en los laboratorios de Inmunología, Hormonas y Urgencias. Las variables cuantitativas se sometieron a estadística descriptiva obteniendo medias, desviaciones estándar y errores estándar. **Resultados.-** Se estudiaron ocho neonatos con peso <1500 gramos, 5 fueron del género femenino y 3 del masculino. La media de los pesos fue de 884 gramos y la media de las semanas al nacimiento fue de 28.2 semanas. Las medias, desviaciones estándar y errores estándar de las diferentes constantes inmunológicas estudiadas se pueden observar en los Cuadros 1 a 4. **Discusión.-** Las mediciones para algunos indicadores inmunológicos son similares a los encontrados en la literatura internacional. Las desviaciones estándar de las mediciones son muy grandes en algunas variables debidas probablemente al tamaño de la muestra. La recolección de una muestra más grande de pacientes sería necesaria para obtener resultados más confiables.

Palabras clave: prematuros, perfil inmunológico

SUMMARY

Introduction.- The immune system development is characterized by a series of events that start during the fetal life. The immune system is divided in acquired and innate. The innate immunity includes skin, mucous membranes, complement, cytoquines and acute phase proteins. The acquired immunity is composed o B and T lymphocytes. **Material and Methods.-** To characterize the basal values of hematic biometry, immunoglobulines (IgG total with IgG1 and 4, IgM, IgA and IgE), complement (C3 and C4), interleukins (IL-1beta, IL-2R, IL-6, IL-8 and IL-10) and the alfa tumor necrosis factor in different neonate groups with weight <1500 grams born in C.M.N. "20 de Noviembre" during the march 1st to august 31st of 2007 period. The samples where processed in the Immunology, Hormones and Emergency laboratories. The quantitative variables where submitted to descriptive statistics in order to obtain mean, standard deviations and standard errors. **Results.-** A total of 8 neonates where studied with weight <1500 grams, 5 of female gender and 3 male genders. The weight mean was 884 grams and the weeks at birth mean was 28.2 weeks. The means, standard deviations and standard errors of the different immunological studied constants can be seen in Tables 1 to 4. **Discussion.-** The results found for some of the immunological indicators are similar to those found in the international literature. The standard deviations of the measurements where to big for some of the variables studied possibly because of the sample size. In order to get more trusty results, the patient sample recollection should be bigger.

Key Words: prematures, immunological profile

INTRODUCCIÓN

El desarrollo del sistema inmune está caracterizado por una serie de eventos que ocurren en forma secuencial y que comienzan en la vida fetal. (1) La respuesta inmune a su vez, puede ser dividida en dos mecanismos de defensa o respuesta: la innata y la adquirida. La respuesta innata está compuesta por componentes celulares y humorales y no mejora a la exposición a un antígeno específico. (2) Los precursores de los granulocitos y 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. Los macrófagos se encuentran inicialmente a las 4 semanas en el saco vitelino y hasta el segundo trimestre en la médula ósea. (3)

Las células NK son células no fagocíticas responsables de citotoxicidad mediada por células. Su capacidad para lisar patógenos se incrementa con la IL-2, IFN gama y beta y se encuentra en el feto entre las 8 y 13 semanas de edad gestacional. (4) El sistema de complemento constituye una parte integral del sistema inmune innato. La porción terminal C5-9 es bactericida y es producido por el tejido fetal antes de la semana 18. (5) Los mecanismos de defensa no específicos en el feto están constituidos por la epidermis la cual se queratiniza entre la semana 20 y 22 y el estrato córneo que se forma hasta el tercer trimestre de la gestación. (6)

La IL-1 es una citoquina inflamatoria y se manifiesta en dos formas: IL-1alfa e IL-1beta. El receptor de IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10 tienen un papel fundamental en la regulación del proceso inflamatorio con propiedades quimioatrayentes, factor de diferenciación de células B y como factor de activación para las células T. El factor necrosis tumoral alfa tiene una amplia gama de actividades biológicas como efectos citolíticos y citoestáticos para células tumorales y estimula la proliferación de células T y la proliferación y diferenciación de las células B. (7)

NIVELES DE ALGUNAS INTERLEUCINAS Y FACTOR NECROSIS TUMORAL ALFA EN NEONATOS (DE TERMINO)

EDAD	IL-1 BETA	IL-2R	IL-6	IL-8	IL-10	FNT alfa
NEONATO	0-5 pg/ml	223-710 u/ml	0-5.9 pg/ml	0-62 pg/ml	0-9.1 pg/ml	0-8.1 pg/ml

B. Zhang, Y. Ohtsuka, H. Baba, K. Okada, H. Shoji. Immunological development of preterm infants in early infancy. Clinical and Experimental Immunology 2005; 140:92-96.

La inmunidad adquirida involucra la activación de los linfocitos T y B y la depuración de los patógenos a través de la formación de anticuerpos y por la fagocitosis. (8) Las inmunoglobulinas son un grupo heterogéneo de proteínas detectados en el plasma y en la superficie de los linfocitos B. Se clasifican como una familia de proteínas por su capacidad de actuar como anticuerpos, es decir, de reconocer y unirse de forma específica a los antígenos. Hay 5 isotipos de inmunoglobulinas primarias: IgG, IgM, IgD, IgA e IgE. (9)

La IgG es la única que atraviesa la placenta desde la semana 8 de gestación y dichos valores fetales van en aumento conforme aumenta el embarazo. (10) La IgM representa alrededor del 15% de las inmunoglobulinas y se ha detectado síntesis en el feto humano desde la semana 10 de gestación. La IgA supone alrededor del 10% de las inmunoglobulinas séricas y se detecta en abundancia en todas las secreciones externas. Se detecta en el feto humano a partir de la semana 12 de gestación. (11) La IgE se detecta en el suero fetal entre las semanas 20 a 30 de gestación y juega un factor importante en las respuestas alérgicas. La IgD se encuentra en cantidades mínimas en el suero humano y carece de capacidad de activar el complemento y de opsonizar partículas o microorganismos. (12)

NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS EN NEONATOS (DE TERMINO) Y LACTANTES MENORES

(UNIDADES EN MG/DL)

EDAD	IgG	% Adultos	IgA	% Adultos	IgM	% Adultos	IgE	% Adultos
Neonatos	750-1000	100	< 6	< 1	11-35	10	1.5	1.5
1-3 meses	270-780	31	6-58	14	12-87	65	2-15	1-15

Cates KL. Longitudinal development of specific and functional antibody in very low birth weight premature infants. *Pediatric Reviews* 1998; 23:14.

VALORES DE REFERENCIA DE LAS SUBCLASES DE LA IgG HUMANA

(UNIDADES EN MG/DL)

EDAD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
0-1 MESES	240-1060	87-410	14-55	4-55
1-4 MESES	180-670	38-210	14-70	<3-36

NIVELES MEDIOS DE INMUNOGLOBULINAS EN LA EDAD GESTACIONAL Y CRONOLOGICA (mg/dl)

EDAD	IgG	IgM	IgA
26-28 semanas	251	7.6	1.2
29-32 semanas	368	9.1	0.6
RN término	1031	11	2

NIVELES DE C3 Y C4 EN EL ADULTO Y RECIEN NACIDO DE TERMINO (mg/dl)

EDAD	C3	C4
ADULTO	90-180	10-40
RN término	27-54	3-12

B. Zhang, Y. Ohtsuka, H. Baba, K. Okada, H. Shoji. Immunological development of preterm infants in early infancy. Clinical and Experimental Immunology 2005; 140:92-96.

La diferenciación de los precursores de las células T en linfocitos T maduros es la base de la respuesta inmune adquirida. Los precursores de las células T están presentes desde la semana 7 y migran del saco vitelino, hígado y médula ósea al timo. Los linfocitos median la inmunidad adquirida y su diferenciación es la base para el reconocimiento y amplificación de la respuesta inmune. 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. (13)

Una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en Neonatología son las infecciones congénitas y las nosocomiales, frecuentemente atribuidas a múltiples factores, entre ellos una posible deficiencia inmunológica relacionada con la prematuridad. Dentro de la literatura escrita, existe información amplia con respecto a los valores normales de diversas constantes inmunológicas en los recién nacidos de término pero hay poca información acerca de dichas constantes inmunológicas en los recién nacidos prematuros, específicamente en aquellos con peso menor a 1500 gramos al nacimiento.

Debido a esto, el objetivo general de este estudio es el de describir los valores basales de Biometría hemática, Inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgE, IgG con Ig1 y 4), Complemento (C3 y C4), Interleucinas (IL-1beta, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT) en diferentes grupos de R.N. prematuros. Dentro de los objetivos específicos está el conocer los valores basales de las constantes inmunológicas señaladas en los R.N. de pretérmino cuya causa de la interrupción prematura de la gestación haya sido por toxemia materna no controlada, diabetes mellitus materna complicada, ruptura prematura de membranas, gestaciones múltiples, isoimmunización materno-fetal y baja reserva fetal.

MATERIAL Y METODOS

Se trató de una investigación de tipo observacional, prospectiva, descriptiva y transversal. Los grupos de estudio fueron todos los neonatos prematuros de <1500 gramos cuyas patologías maternas fueran la causa de que se interrumpiera prematuramente el embarazo.

Incluimos a los neonatos prematuros de <1500 gramos nacidos en el C.M.N. "20 de Noviembre" del 1º de marzo al 31 de agosto de 2007 y que los cordones umbilicales tuvieran el suficiente tamaño para la toma de las alícuotas de sangre (15-20ml). Los criterios de exclusión fueron los neonatos prematuros <1500 gramos que hubieran ingresado a este hospital referidos de otras instituciones. Por último, los criterios de eliminación fueron los neonatos que sí reunieron los criterios de inclusión pero en quienes técnicamente no fue posible tomar las muestras y todos los neonatos prematuros de <1500 gramos nacidos en el C.M.N. "20 de Noviembre" que hubieran sido portadores de malformaciones congénitas mayores.

Una vez recolectadas las muestras se distribuyó la sangre en 5 tubos; Un tubo para la determinación de la biometría hemática, 2 tubos para la determinación de las inmunoglobulinas y complemento y 2 tubos más para la determinación de las interleucinas y el factor de necrosis tumoral.

En el laboratorio de Inmunología se procesaron las muestras para la determinación de inmunoglobulinas y el complemento que se obtuvieron de los sueros mediante nefelometría con un Nefelómetro BNII Dade Behring. En el laboratorio de Hormonas se procesó el suero de las muestras para la cuantificación de las interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa mediante quimioluminiscencia usando el Immulite 1000 DPC. Las biometrías hemáticas se procesaron de manera rutinaria en el laboratorio de Urgencias mediante citometría de flujo utilizando un equipo Sysmex XT-1800i.

Las variables cuantitativas se sometieron a manejo de estadística descriptiva obteniendo promedios, desviaciones estándar y errores estándar de las medias.

RESULTADOS

En el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E. durante el periodo comprendido del 1º de marzo al 31 de agosto de 2007, nacieron 12 neonatos prematuros con peso menor a 1500 gramos; pero solamente fue posible obtener en 8 de los pacientes las alícuotas del cordón umbilical necesarias para el estudio. De los 8 pacientes, 5 fueron del sexo femenino y 3 del sexo masculino.

Las causas maternas para la interrupción prematura de los embarazos fueron por preeclampsia severa descontrolada en 4 embarazos y además con ruptura prematura de membranas en 2 de ellos, diabetes gestacional descompensada y amenaza de parto pretérmino en 1 embarazo y embarazo múltiple de 3 productos con ruptura prematura de membranas en otro embarazo más.

Los pesos al nacimiento oscilaron entre 350 y 1499 gramos con una media de 884 gramos. Las semanas gestacionales al nacimiento variaron entre 23.4 y 33.0 semanas determinadas mediante el método de Capurro con una media de 28.2 semanas. Las desviaciones estándar y los errores estándar de ambas variables aparecen en el Cuadro 1.

Con respecto a los valores de las medias obtenidos en la biometría hemática, los leucocitos tuvieron una media de 10,207. En la diferencial los valores de los segmentados tuvieron un valor promedio de 43%, los linfocitos una media de 45%, los monocitos una media de 9.9%, los eosinófilos de 1.6% y los basófilos de 0.8%. Las desviaciones estándar y los errores estándar obtenidos de las biometrías hemáticas se pueden observar en el Cuadro 2.

En cuanto a los valores promedios obtenidos para las inmunoglobulinas y el complemento, se observó para la IgG total una media de 470, para la IgG1 de 393, para la IgG4 de 14, la IgM con media de 11.7, la IgA con una media de 10.8 y la IgE de 3.5. El valor promedio de C3 fue de 53 y de C4 de 9.6. Las desviaciones estándar y los errores estándar se pueden observar en del Cuadro 3.

Por último, los valores de las medias hallados para las interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa fueron para la IL-1 beta la media fue de 44.9, IL-2R con una media de 554, IL-6 con media de 4.9, IL-8 con media de 54.4, e IL-10 con media de 7.7 y el valor promedio para el factor de necrosis tumoral alfa fue de 14.7. Tanto las desviaciones estándar como los errores estándar se pueden observar en el Cuadro 4 .

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró un valor promedio de leucocitos de 10,207/mm³ con rangos que oscilaron entre 5,700 y 14,940/mm³. En la literatura se reportan rangos para recién nacidos prematuros con peso menor a 1500 gramos entre 2,700 y 12,400 y para los recién nacidos con peso mayor a 1500 gramos y recién nacidos de término entre 9,400 y 30,400/mm³. Con respecto a los neutrófilos en este estudio se encontró un promedio de 43% con rangos entre 22.9 y 60.7%. En la literatura para recién nacidos prematuros con peso mayor de 1500 gramos y recién nacidos de término el promedio es de 61% con rangos entre 21 y 75%. Los linfocitos se encontraron con un promedio de 45% con rangos entre 25.6 y 66%, en la literatura se encontró un promedio de 31% con rangos entre 22 y 77%. Los monocitos tuvieron un promedio de 9.9% con rangos entre 6.1 y 13.7%, en la literatura se halló un promedio de 6% con rangos entre 2 y 16%. Los eosinófilos tuvieron un promedio de 1.6% con rangos entre 0.6 y 3.2% en este estudio y en la literatura se observa un promedio de 2% con rangos entre 0.4 y 6% y con respecto a los basófilos, éstos tuvieron un promedio de 0.8% con rangos que oscilaron entre 0.2 y 2.4%, en la literatura se encontró un promedio de 1.1% con rangos entre 0.1 y 3.5%. Cabe mencionar que no se encontraron datos disponibles en la literatura acerca de los valores en cuanto a la diferencial de la fórmula blanca en prematuros con peso menor a 1500 gramos.

Con respecto a las inmunoglobulinas, en este estudio se encontró que la IgG total tuvo una media de 470mg/dl con rangos entre 254 y 703mg/dl, en la literatura se encontró solamente referencias en cuanto a edad gestacional al nacimiento de 26 a 28 semanas con una media de 251mg/dl, para prematuros de 29 a 32 semanas con media de 368mg/dl y para recién nacidos de término con una media de 1031mg/dl. La IgG1 tuvo un promedio de 393mg/dl con rangos entre 198 y 558mg/dl. La IgG4 con un promedio de 14mg/dl con rangos entre 6.2 y 28.3%. En la literatura no existen valores establecidos para recién nacidos prematuros. La IgM en este estudio tuvo promedio de 11.7mg/dl con rangos entre 6.8 y 17.3mg/dl y en la literatura se encontraron valores solamente para recién nacidos prematuros de 26 a 28 semanas con un promedio de 7.6mg/dl, para prematuros de 29 a 32 semanas con media de 9.1mg/dl y para recién nacidos de término con promedio de 11mg/dl. El promedio de la IgA encontrada en este estudio fue de 10.8% con rangos entre 0.6 y 24.4%. Asimismo, en la literatura solamente se encontraron referencias para recién nacidos entre 26 y 28 semanas de edad con 1.2mg/dl, para prematuros de 29 a 32 semanas con media de 0.6mg/dl y para recién nacidos de término con promedio de 2%. La IgE tuvo un valor promedio de

3.5UI/ml en este estudio con rangos entre 0.6 y 6.2%. En la literatura solamente hay referencias para recién nacidos de término con un promedio de 1.5%.

El valor promedio de C3 en este estudio fue de 53mg/dl con rangos entre 37.1 y 87mg/dl y de C4 con un promedio de 9.6mg/dl en este estudio y con rangos que oscilaron entre 5.7 y 13.7mg/dl. En la literatura solamente se encontraron valores para recién nacidos de término con C3 con un rango entre 27 y 54mg/dl y de C4 con un rango entre 10 y 40mg/dl.

Por último, en este estudio se encontró un promedio de IL-1 beta de 44.9pg/ml con rangos entre 3.8 y 193pg/ml. Para IL-2 se halló un promedio de 554UI/ml con rangos entre 226 y 1036UI/ml. La IL-6 tuvo un promedio de 4.9pg/ml con rangos entre 0.8 y 10.4pg/ml. La IL-8 con promedio de 54.4pg/ml con rangos entre 16.5 y 114pg/ml. La IL-10 con un promedio de 7.7pg/ml con rangos entre 2.4 y 24.2pg/ml y el factor de necrosis tumoral alfa se encontró con promedio de 14.7pg/ml con rangos entre 7.7 y 30.4pg/ml. En la literatura solamente se encontraron valores de referencia para recién nacidos de término con rangos de IL-1 beta entre 0 y 5pg/ml, IL-2R entre 223 y 710UI/ml, IL-6 entre 0 y 5.9pg/ml, IL-8 entre 0 y 62pg/ml, IL-10 entre 0 y 9.1pg/ml y el factor de necrosis tumoral alfa con rangos entre 0 y 8.1pg/ml.

CONCLUSIONES

Con todo lo anteriormente descrito, se puede decir que las mediciones para algunos de los indicadores inmunológicos son similares, como en el caso de la fórmula blanca, a los encontrados en la literatura internacional para recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos. Existieron diferencias en cuanto a los valores de la diferencial de la fórmula blanca que se reportaron en este estudio y lo encontrado en la literatura pero para recién nacidos con peso mayor a 1500 gramos y de término.

Asimismo, con los valores de las inmunoglobulinas y complemento, se observó una correlación entre el aumento en los niveles de IgG total, C3 y C4 al ir avanzando la edad gestacional y es acorde a lo reportado en la literatura.

Los valores de ciertas constantes inmunológicas del estudio se encontraron más altos de lo esperado en relación a lo establecido en la literatura, como es el caso de ciertas interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa. Esto es debido probablemente a que ciertos estados patológicos maternos presentes en estos embarazos, influyeron en la elevación de los mismos como una respuesta normal del sistema inmunológico.

Se puede establecer que las desviaciones estándar de las mediciones son muy grandes en algunas variables, debido probablemente al tamaño de la muestra y a la dificultad que encontramos para la estratificación de los subgrupos de acuerdo a los antecedentes patológicos maternos.

Es necesaria la recolección de una muestra más grande de pacientes prematuros para así poder obtener resultados más confiables en un futuro ya que en el presente trabajo solamente se pudieron recolectar muestras de pacientes que nacieron en este hospital.

Se podría contemplar la posibilidad en un futuro de poderse realizar este tipo de trabajo a nivel interinstitucional para así poder tener una mayor cantidad de pacientes y por consiguiente tener resultados más representativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burgio GR, Hanson LA, Ugazio A. Immunology of the neonate. Berlin: Springer 1997; 12:326-330.
2. A. Kotiranta-Ainamo, M. Apajasalo. Mononuclear cell subpopulations in preterm and full-term neonates: independent effects of gestacional age, neonatal infection, maternal pre-eclampsia, maternal betamethason therapy, and mode of delivery. *Clinical Experimental Immunology* 1999; 115: 309 - 314.
3. Arkachaisri T, Ballow M. Developmental immunology of the newborn. *Immunology Allergy Clinics of North America* 2001; 19:253 -79.
4. Ohis RK. Development of the fetal immune system. *Reproductive Immunology* 1996; 418-30.
5. English BK, Wilson CB. The neonatal immune system. *Clinical Immunology* 1996; 779-87.
6. Gura T. Innate immunity: ancient system gets new respect. *Science* 2001; 2068-71.
7. B. Zhang, Y. Ohtsuka, H. Baba, K. Okada, H. Shoji. Immunological development of preterm infants in early infancy. *Clinical and Experimental Immunology* 2005; 140:92-96.
8. Jurges ES, Henderson DC. Inflammatory and immunological markers in preterm infants: correlation with disease. *Clinical Experimental Immunology* 1996; 105:551-555.
9. P. Sasidharan. Postnatal IgG Levels in Very-low-birth-weight Infants. *Clinical Pediatrics* 1988; 12:478-482.
10. Cates KL. Longitudinal development of specific and functional antibody in very low birth weight premature infants. *Pediatric Reviews* 1998; 23:14.
11. Colten HR, Gordon JM. Immunoproteins. *Blood: Principles and Practice of Hematology* . JB Lippincott 1998; 477-511.
12. Bjorksten; The intrauterine and postnatal environments. *Journal Allergy Clinical Immunology* 2002; 779-87.
13. Moretta A, Valtorta A. Lymphocyte subpopulations in preterm infants. *Biology of the Neonate* 2001; 59:213-218.

ANEXOS

CUADRO 1.

	Número	X^a	DS^b	ES^c
Peso (Gramos)	8	884	±458	162
Edad Gestacional (Semanas)	8	28.2	±4	1.5

Características de la Población Estudiada.

^aX = media

^bDS = desviación estándar

^cES = error estándar

CUADRO 2.

	Número	X^a	DS^b	ES^c
Leucocitos (mm³)	8	10,207	3,818	1,350
Segmentados (%)	8	43	16	6
Linfocitos (%)	8	45	17	6
Monocitos (%)	8	9.9	3	0.9
Eosinófilos (%)	8	1.6	0.9	0.3
Basófilos (%)	8	0.8	0.7	0.2

Características de la Fórmula Blanca del Grupo de R.N. Prematuros Estudiados.

^aX = media

^bDS = desviación estándar

^cES = error estándar

CUADRO 3.

	Número	X^a	DS^b	ES^c
IgG Total (mg/dl)	8	470	168	60
IgG1 (mg/dl)	8	393	143	50
IgG4 (mg/dl)	8	14	6.5	2.3
IgM (mg/dl)	8	11.7	4.4	1.6
IgA (mg/dl)	8	10.8	9.9	3.5
IgE (UI/ml)	8	3.5	2.1	0.7
C3 (mg/dl)	8	53	17.5	6.2
C4 (mg/dl)	8	9.6	2.9	1.06

Perfil de Inmunoglobulinas y Complemento del grupo de R.N. Prematuros Estudiados^aX = media^bDS = desviación estándar^cES = error estándar

CUADRO 4.

	Número	X^a	DS^b	ES^c
IL-1 Beta (pg/ml)	8	44.9	67	24
IL-2R (UI/ml)	8	554	327	115
IL-6 (pg/ml)	8	4.9	3.3	1.2
IL-8 (pg/ml)	8	54.4	34.4	12.2
IL-10 (pg/ml)	8	7.7	6.9	2.4
FNT- alfa (pg/ml)	8	14.7	8.7	3.0

Características de Interleucinas y Factor de Necrosis Tumoral de los R.N. Prematuros de Muy Bajo Peso.

^aX = media

^bDS = desviación estándar

^cES = error estándar