



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

Desarrollo del Sistema
Inmunológico Neonatal

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

P R E S E N T A:

DRA. ANA GABRIELA HERRERA AGUIRRE

TUTOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT



México, D.F.

2012



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.

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO
NEONATAL

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL INP
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE
TORAX

INDICE	
1. INTRODUCCION	4
2. INMUNOLOGIA DEL EMBARAZO	5
3. SISTEMA INMUNE NEONATAL	14
4. ONTOGENIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS	19
5. EVOLUCION DE LA INMUNIDAD CELULAR	20
6. SEPSIS Y SISTEMA INMUNE NEONATAL	22
7. LA INFLAMACION Y EL SISTEMA INMUNE DEL NEONATO	25
8. TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL	27
9. USO DE TERAPIAS INMUNES PARA EL TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL	29
10. CONCLUSIONES	36
11. BIBLIOGRAFIA	37

Desarrollo del Sistema Inmunológico Neonatal

Introducción

El sistema inmunológico debe tener funcionalidad, plasticidad y eficiencia para defender al organismo de las agresiones del medio ambiente (infecciones bacterianas, virales, parasitarias o fúngicas), así como controlar procesos patológicos inherentes a su naturaleza humana, por ejemplo, la detección y eliminación de células cancerosas, con lo cual el individuo preserve su vida y por ende su especie.¹ Esto podría resumirse, en que debe contar con tres funciones básicas: la defensa del individuo, la homeostasia y la vigilancia.²

Una cualidad fundamental del sistema inmune (SI), es su capacidad de distinguir entre lo propio y lo extraño. Si éste es estimulado de manera eficiente, se da inicio a una serie de procesos de activación y diferenciación celular, que generalmente culminan en la eliminación o limitación de procesos infecciosos o cancerosos y de tolerancia hacia antígenos propios, en caso contrario se generará autoinmunidad.

Sin embargo, la capacidad de respuesta del sistema inmune, no es la misma a lo largo de la vida, siendo más frecuentes las infecciones durante el primer año de vida y dentro de este periodo sobre todo durante el primer mes en comparación con la edad adulta, lo anterior parece indicar que los neonatos son incapaces de desarrollar respuestas inmunológicas eficaces, durante la etapa de retos inmunológicos primarios. Incluso en ocasiones se menciona al SI del neonato como “inmaduro” en base a diferencias fenotípicas y funcionales con respecto al SI del adulto.¹

Una manera de identificar los aspectos normales y anormales del sistema inmune del neonato es observar los cambios inherentes a los procesos relacionados con la infección y especialmente con la sepsis como uno de los modelos que mayormente evidencian la inmunodeficiencia fisiológica característica de este periodo, por lo anterior consideramos que desde el punto de vista inmunológico, la etapa de Recién nacido reviste una especial importancia, ya que la principal causa de muerte en esta edad, es precisamente la sepsis, tanto en forma temprana como en forma tardía y sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde la incidencia de infección es de 2 a 8.6 por cada mil nacidos vivos.^{3,4}

Aproximadamente de forma anual mueren cinco millones de pacientes en el periodo neonatal, el 98% de ellos en países en vías de desarrollo, la mayoría por infecciones, prematuridad y asfixia. Las infecciones neonatales provocan alrededor de 1.6 millones de muertes neonatales, en su mayoría debido a sepsis y meningitis. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, de 130 millones de bebés que nacen cada año, cerca de 4 millones mueren y de éstos 36% se debe a infección.^{5,6} En América Latina la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 3.5 y 8.9 por ciento.³

La sepsis de inicio temprano o perinatal, afecta de 1 a 2 de 1000 recién nacidos de término y llega a afectar a 19 de 1000 prematuros menores de 1000 grs. La sepsis tardía o intrahospitalaria, a su vez afecta a un 2-5% de todos los recién nacidos hospitalizados y hasta un 15% de los RN ingresados en la UCIN por más de 48 horas. Los más prematuros son los más afectados, desarrollando sepsis nosocomial el 25-50% de los menores de 29 semanas y hasta 50-80% de los menores de 25 semanas. Las tasas de mortalidad en RN son aún tan altas como un 30 a 50%.^{4,7}

La incidencia de sepsis es inversamente proporcional tanto a la edad gestacional como al peso al nacer. De los aproximadamente 4 millones de recién nacidos en Estados Unidos cada año, 6.8% tienen pesos al nacer menores de 2,500 gramos. Aproximadamente 200,000 de esos recién nacidos tienen peso al nacer entre 1500 y 2500 gramos. Otros 50,000 tienen peso menores de 1500 gramos.⁸

A pesar de los avances en terapia antibiótica, de las medidas de soporte y del conocimiento de los factores de riesgo infecciosos, la sepsis sigue siendo causa importante de morbilidad y mortalidad en las unidades neonatales.

Inmunología del Embarazo

El embrión humano resulta de la fusión de un pool de genes tanto provenientes de la madre como del padre, por lo tanto con capacidad de expresar antígenos derivados del padre, los cuales son extraños para la madre. Si la madre los reconociera como ajenos, se montaría una respuesta de rechazo en contra de estos, lo cual sería fatal para el producto de la concepción.

El embrión o feto es alogenicamente semi-idéntico sólo respecto de su madre. Si se tratara de un simple trasplante en el que los vasos sanguíneos arteriales y venosos de estos dos seres están en continuidad, el feto sería rechazado rápidamente por la madre. Pero un embarazo no puede ser comparado con un trasplante quirúrgico, por lo que vale la pena mencionar algunas de sus características para entender como este proceso puede llevarse a cabo.^{9,10,11}

Después de completarse la fecundación e iniciarse con éxito la división mitótica, se requieren seis días para que el producto de la concepción, rodeado por la zona pelúcida, realice su trayecto a través de la Trompa de Falopio y alcance el endometrio como una masa celular embrionaria quística y autónoma que se conoce como "blastocisto de preimplantación".

En la fase de blastocisto, se inicia la diferenciación del tejido extraembrionario y el embrionario, con la separación del trofoectodermo, que dará origen a la placenta, y de una masa celular interna, que se convertirá en el feto. Las células del trofoectodermo infiltrarán el estroma endometrial para implantarse.

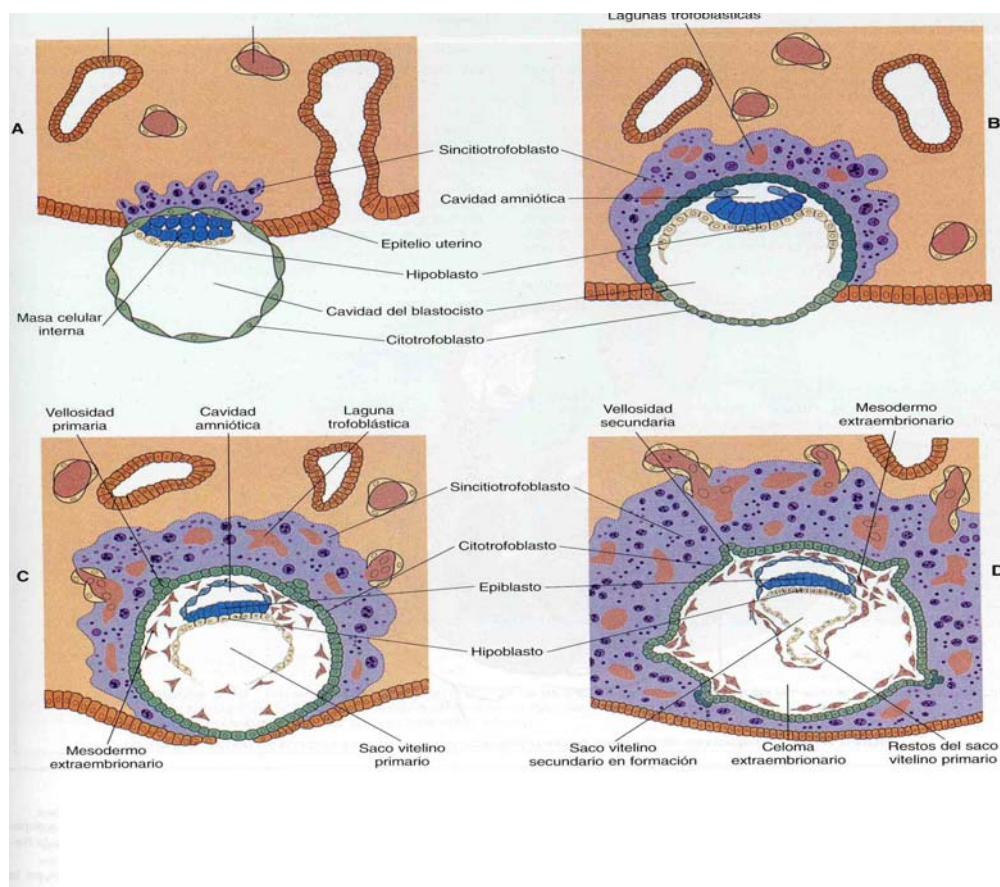
Antes de la implantación debe desprenderse la zona pelúcida. Al parecer se requiere una expresión uterina brusca de citocina llamada factor inhibidor de leucemia (LIF, leukemia inhibitory factor) para la adhesión e implantación del blastocisto en el endometrio.

Otras citocinas secretadas por células T y macrófagos deciduales pueden facilitar o impedir los procesos de implantación. Estudios in vitro muestran que la IL-1 β inhibe la fijación del blastocisto murino, pero aumenta el sobrecrecimiento del trofoblasto. El interferón γ (IFN- γ) inhibe el crecimiento extremo del trofoblasto y origina cambios degenerativos en estas células, lo cual sugiere que los procesos de implantación pueden ser regulados por los tipos presentes de citocinas y la coordinación de su secreción y su relativa abundancia en cuanto al desarrollo embrionario.¹⁰

La implantación del blastocisto está regulada por interacciones complejas de péptidos y hormonas esteroideas que sincronizan la preparación del endometrio y el desarrollo del embrión. La secreción de progesterona por el cuerpo amarillo en el ovario constituye un componente fundamental de estas interacciones y es necesaria para el mantenimiento y desarrollo decidual. Hacia el día 1 posterior a la implantación, los tejidos embrionarios secretan gonadotropina coriónica humana (HGC), sustancia que origina la conversión del cuerpo amarillo ovárico del ciclo menstrual al cuerpo amarillo del embarazo secretor de progesterona, que se requerirá para su propia supervivencia. Además del mantenimiento del endometrio del embarazo, comunmente denominado decidua, la progesterona (primero de origen ovárico y producida después por la placenta en desarrollo) puede desempeñar una "función inmunosupresora"

significativa en la interfase materno-fetal. Un mecanismo factible a través del cual la progesterona puede apoyar al embarazo es a través de sus propiedades reguladoras sobre la producción de citocinas.¹⁰

Mencionábamos que para el sexto día después de la fecundación, el blastocisto entra en contacto con el corion endometrial. El trofoblasto, que forma la parte externa del blastocisto, se diferencia formando una capa doble que está en contacto directo con el endometrio materno, formando un epitelio cúbico simple interno (citotrofoblasto) y una capa externa, constituida por un sincicio, con pérdida de los límites intercelulares (sinciotrofoblasto), destinadas a diferenciarse en la placenta y en la capa exterior de las membranas fetales, formando el trofoblasto altamente invasor.

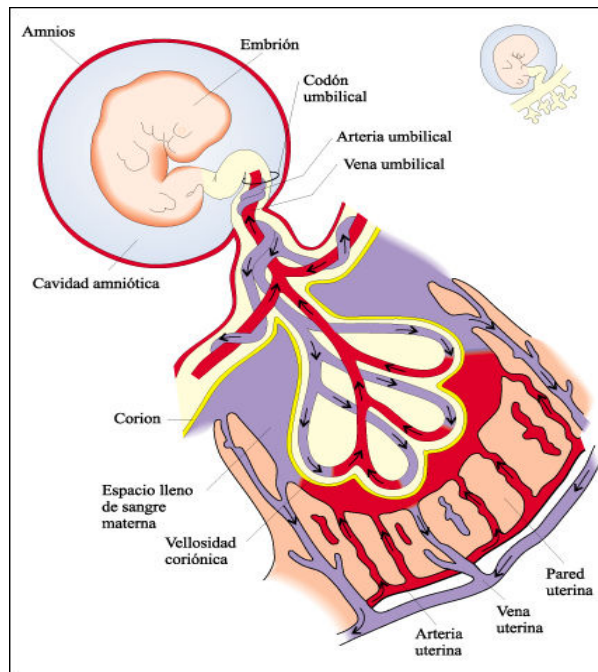


El trofoblasto invasor erosiona primero al interior del estroma endometrial y luego invade las arteriolas endometriales hacia el día 12 de gestación; entonces sustituye al endotelio materno y al músculo liso vascular y establece la circulación uteroplacentaria dilatada al máximo, recubierta por trofoblasto fetal. A pesar de que los leucocitos maternos están en contacto continuo con estos tejidos fetales que ahora recubren los vasos maternos de la decidua y de la placenta, estas estructuras continúan transportando nutrimentos y eliminan desechos del feto durante el resto del embarazo sin rechazo o ataque por el SI ni del feto ni de la madre.¹⁰



A medida que se desarrolla, aparecen protuberancias sinciotrofoblásticas que formarán las vellosidades coriales, donde hay fibroblastos y macrófagos. Para fines de la 3ª semana, estas estructuras contienen en el centro los vasos sanguíneos del embrión, los cuales idealmente no entran en contacto directo con la sangre materna, aunque se pueden producir rupturas vasculares, con lo que intercambios de células sanguíneas son posibles en ambos sentidos, hacia la madre o hacia el feto.^{9,10,11}

Del lado materno, las glándulas del endometrio se hipertrofian, toman una forma tortuosa, se cargan de secreciones y se rodean de corion, en el seno del cual se produce una reacción decidual (por acción de la progesterona sintetizada por el cuerpo amarillo del ovario). Esta reacción se acentúa y forma una estructura histológica que recibe el nombre de caduca.⁹



En el momento de la implantación, la decidua contiene múltiples linfocitos T y macrófagos. La biología clásica de las células T se han enfocado en las altamente adaptativas células $T\alpha\beta$. Aunque se encuentran en la decidua materna, el número de LT es bajo y éstos tienden a emigrar del útero durante etapas tempranas del embarazo. Es notable la afluencia de una clase relativamente nueva de LT en la decidua materna, los linfocitos $T\gamma\delta$, los cuales pueden ser menos capaces de producir respuestas inmunitarias adaptativas que los $T\alpha\beta$ y se piensa que son una línea celular más primitiva que estos, se desconoce su función, pero se piensa que pueden evitar los efectos adversos de las infecciones virales en la decidua materna.¹⁰

Aproximadamente 10% de las células estromales son LT y 20% son macrófagos, ambas células son esenciales en las respuestas de rechazo. Recordemos que los macrófagos son células presentadoras de antígenos (CPA) profesionales (junto con los LB y las células dendríticas), que se encargan de captar, fagocitar y posteriormente exponer en su superficie, antígenos procedentes de los microorganismos y a través de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH que son HLA: antígenos leucocitarios humanos), en unión con los receptores de LT (TCR), podrán ser reconocidos por los linfocitos T, quienes se encargarán de la eliminación de los mismos. Entonces, los macrófagos deciduales son capaces de presentar antígenos a los LT deciduales a través de la molécula HLA-G. Sin embargo, la población predominante en la decidua, son los linfocitos natural killers (NK) que comprenden el 45% de las células deciduales y que a diferencia de los LT, tienen la capacidad de eliminar células infectadas y tumorales, sin existir un reconocimiento o presentación previa.¹¹

Se ha identificado la expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGF) dependiente de estrógenos y de su receptor en el útero del ratón, donde pueden regular la angiogenia y el crecimiento uterino. Se ha encontrado el receptor de EGF en el blastocisto previo a la implantación, y en cultivos de embrión in vitro; el EGF estimula el desarrollo del blastocisto, lo cual sugiere una interacción funcional ligando-receptor para los procesos del EGF durante la preimplantación. En la placenta y decidua murinas, así como en líneas de células placentarias humanas, se han identificado la familia de citocinas del factor estimulante de colonias [factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias-1 (CSF-1) e interleucina 3 (IL-3)] con el receptor *c-fms* para CSF-1. Estas citocinas modifican las propiedades de la membrana del blastocisto en preparación de su implantación.¹⁰

El trofoblasto secreta citocinas que se han relacionado principalmente con fagocitos mononucleares, como CSF-1 y su receptor, *c-fms*, IL-13 y GM-CSF. De igual modo que los macrófagos, el trofoblasto expresa grandes cantidades de receptor LIF, puede realizar fagocitosis y formación de sincitio y expresa FcR, CD4 y CD14. Una comunicación preliminar sobre la expresión de IL-10 por el trofoblasto responde a TNF α , IL-1, factor transformante del crecimiento β (TGF β) e IL-6. Esto plantea que el trofoblasto podría representar parte de una red de tejidos similares a los macrófagos.

Las células de Hofbauer son similares a los macrófagos que se encuentran dentro de la porción fetal de la placenta (vellosidades coriónicas) en el tejido estromático que rodea a los vasos fetales de la parte central de las vellosidades. Se presentan con prontitud en la gestación y probablemente sean de origen fetal. En un momento temprano del embarazo, pueden desempeñar una función significativa en la dinámica del flujo dentro de las vellosidades fetales, y más adelante son activamente fagocíticas.¹⁰

Previamente habíamos comentado que el trofoblasto, expresa de manera constitutiva la molécula de HLA clase I no clásica, HLA-G, la cual tiene una función decisiva como factor de supervivencia durante etapas tempranas del embarazo y se propone tiene un papel de inmunoregulación o bloqueo. A diferencia de las moléculas clásicas de clase I (A, B y C), HLA-G, no es polimórfica y tiene un peso molecular bajo. No hay expresión de moléculas de clase II, por lo que no hay capacidad de estimular a los linfocitos CD4⁺ maternos de manera directa, a diferencia de lo que ocurre en los trasplantes.^{10,11}

Los trofoblastos que pudieran llegar a entrar a la circulación materna, estarán expuestos a un repertorio diverso de células inmunitarias maternas en el torrente sanguíneo, en los ganglios linfáticos y en el bazo, por lo tanto podrían estimular la producción de anticuerpos anti-trofoblasto, existen reportes de que estos anticuerpos

son removidos del sinciotrofoblasto por dilución ácida. En algunos otros reportes, se comenta que estos anticuerpos pueden ser encontrados en suero materno. Hay evidencia de este tipo de anticuerpos en el suero de mujeres con embarazos patológicos, lo cual podría contribuir a las pérdidas fetales.

La secreción de la forma soluble de HLA-G por el trofoblasto tiene una función protectora, contra el ataque de células T citotóxicas o CD8+ maternas, por su unión directa con el TCR de LT CD8+, por lo tanto inhibiendo la interacción del TCR con el complejo CPH clase I/péptido. Además de proteger a los trofoblastos de las células T citotóxicas o CD8+, también HLA-G los protege de las células NK.¹¹

Como el sinciotrofoblasto carece de antígenos clase I y II y el citotrofoblasto expresa HLA-G, al haber una pérdida de la integridad del trofoblasto, puede haber sensibilización materna a antígenos paternos presentes en el feto. Se producirían entonces, anticuerpos durante un primer embarazo y posterior a un aborto, indicando que no necesariamente el contacto debe ser al momento del parto. Esos anticuerpos se desarrollarán alrededor de la semana 28 de gestación aumentando su incidencia en embarazos posteriores y esto ocurre en alrededor de 15% de mujeres en su primer embarazo. Los anticuerpos pueden ser, tanto contra antígenos de clase I como de clase II, sin causar daño hacia el feto.

Cuando las madres desarrollan estos anticuerpos, también pueden desarrollar inmunidad mediada por células, sin dañar tampoco al feto, esto probablemente por que las células T citotóxicas no atraviesan la barrera placentaria y no entran en contacto con el feto.^{10,11}

Entonces, la placenta es un órgano que se desarrolla después de la implantación del embrión, como singular órgano de vida corta, produciendo proteínas y hormonas esteroideas para regular las actividades fisiológicas del embarazo, así como actuar también como pulmón, riñones, intestino e hígado fetales y actuá como barrera antigénica entre la madre y el feto con una función inmunitaria compleja. Constituida por células del blastocisto y del endometrio materno. En esta no se establece ninguna continuidad vascular directa y tiene una triple función:

1. Alimentar al embrión, y más tarde al feto.
2. Secretar las hormonas necesarias para la evolución del embarazo.
3. Impedir el desarrollo de una reacción inmune de la madre hacia su hijo.^{9,10}

Durante este periodo, no hay paso de células, únicamente anticuerpos de tipo IgG atraviesan la barrera placentaria por un mecanismo activo de transcistosis.

Para que se establezca un embarazo normal debe inducirse una respuesta tipo Th2 por el SI materno en la interfase madre-feto. De esta manera, cualquier respuesta inmunitaria sería apropiada para producir anticuerpos maternos sin destruir la inmunidad celular que podría lesionar al trofoblasto. Los anticuerpos producidos no serían nocivos, sino que en realidad colaborarían en la promoción de la implantación del trofoblasto y en el remodelamiento del endometrio materno.⁹

En la mujer embarazada ocurren algunas modificaciones en su inmunidad, que son importantes a considerar:

1. Disminución del número y de la actividad de las células NK.
2. Aumento de la concentración del complemento sérico, especialmente al final del embarazo.
3. Disminución de la inmunidad celular, especialmente la mediada por los linfocitos Th1, y ligera disminución de la síntesis de IL-2, IFN γ y TNF α .
4. Acentuación de la inmunidad humoral, y aumento en la síntesis de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10.

En resumen, podemos enumerar algunos factores que participan en la Tolerancia materno-fetal:

Factores locales

Algunos estudios en animales gestantes, han mostrado cierta tolerancia a algunos microorganismos y a injertos alogénicos. Esta tolerancia se limita al sitio de implantación del embrión.

El espermatozoide no contiene CPH I y se han identificado en el espermatozoide factores inmunosupresivos.

En el momento de la implantación del embrión se ha comprobado que:

1. El sinciotrofoblasto y el citotrofoblasto del producto de la concepción, en contacto directo con la sangre materna, no contienen antígenos CPH I y II
2. En los humanos, el citotrofoblasto es la única estructura del organismo que posee moléculas HLA-G. Las células NK poseen receptores que reconocen esas moléculas, lo que induce una falta de respuesta de las células NK
3. La decidua adquiere características de facilitación o de destrucción. Las células NK expresan un fenotipo no común CD16/CD56 y su poder citotóxico es débil. Las NK constituyen el 80% de las células de tipo linfocítico de la decidua materna y participan en la defensa del feto en la respuesta inmune de la madre contra

los antígenos de origen paterno. Como mencionamos previamente, las células Th1 están ausentes y no hay secreción local de IL-2, de TNF α y de IFN γ . Por el contrario, hay en la decidua; macrófagos, LB y células Th2, así como secreción local de IL-4, IL-5, IL-10, TGF β 1 y LIF. Varias de estas citoquinas, con acción inhibitoria sobre la inmunidad.

Los LT de la madre, que ocasionalmente puedan pasar al feto, son desactivados de inmediato por el TGF (factor transformante del crecimiento) producido por este. El trofoblasto además, expresa un ligando para las moléculas FAS presentes en subpoblaciones de LT, induciendo la apoptosis de estos linfocitos de origen materno.^{9,12}

Además, en sangre de cordón umbilical, se ha reportado la presencia de células T supresoras, con capacidad para inhibir respuestas celulares tanto T como B, adultas, desde la semana 8 de gestación, por lo tanto, aunque las células T citotóxicas alcanzaran la circulación fetal serían suprimidas por este tipo de células T.¹¹

Factores sistémicos

Ciertas hormonas poseen la propiedad de modificar la reactividad inmune, tanto en el plano general como local. La HGC inhibe los LT citotóxicos e induce a los LT supresores. La progesterona parece tener también una pronunciada acción de inactivación sobre los LT, incluso estas células poseen receptores para esta hormona.

La síntesis de anticuerpos anti-HLA ha sido constatada en 10-15% de las primíparas y en 30% de multíparas. Es paradójico constatar que una respuesta humoral contra antígenos paternos parece tener una correlación positiva con el éxito de un nuevo embarazo. La presencia de esos Acs, no parece constituir una condición necesaria para la gestación.

Sin duda, el factor más importante es la bien documentada falta de antígenos del CPH I y II sobre el trofoblasto vellosos placentario que protege al feto del ataque alogénico.^{9,10}

Concluimos lo anterior mencionando 5 hipótesis:

1. El feto es "inmaduro" antigénicamente hablando
2. La placenta/trofoblasto forman una barrera física
3. El útero es un sitio inmunológicamente "privilegiado"
4. La madre es inmunológicamente tolerante al feto

5. La madre es inmunológicamente “incompetente”, aunque para algunos, más que un estado de “inmunosupresión”, se considera que el embarazo se caracteriza por cambios notables en la “inmunorregulación”.^{9,10,11}

Sistema inmune neonatal

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

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

La respuesta inmune inespecífica o innata, es la primera en actuar, es la primera barrera con la que se encuentra un microorganismo infeccioso, no necesariamente es dependiente del RN (por ej., alimentación al seno materno) y no tiene la capacidad de generar memoria.

Los elementos que la componen son tanto mecánicos como físicos, bioquímicos y celulares, los cuales, como todos los elementos del 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 microorganismos hacia estructuras internas, son la 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 áreas que son sumamente vulnerables a 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 mucina, glicoproteínas, inmunoglobulinas, glucolípidos y albúmina, el glucocáliz 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 fase aguda y el sistema del complemento son algunos sistemas bioquímicos inespecíficos más elaborados. La proteína C reactiva es de los reactantes de fase aguda mejor conocidos. Se incrementa 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 glucoproteínas 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 y de manera indirecta por los propios microorganismo a través de procesos denominados vía alterna y vía de las lectinas, o bien por elementos específicos como los anticuerpos mediante la vía clásica. Tiene, por sí mismo 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 local 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, son liberadas las células fagocíticas y son atraídas al sitio de infección por factores quimiotácticos (citocinas), como C5a del complemento, inician el proceso de contacto con el endotelio inflamado a través de mecanismos de adherencia, que incluyen moléculas como la L-selectina, la β -integrina y el determinante celular CD11b (receptor para 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 resulta en una firme adherencia de los neutrófilos al endotelio.^{2,17,18}

Ya 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 y atraídos por agentes quimiotácticos como interleucina 8 (IL-8), elaborada por las células ubicadas en el sitio de infección, se dirigen al foco de la misma. Ahí se adhieren a los microorganismos, especialmente si estos han sido opsonizados previamente, como por ejemplo por la fracción C3b del complemento, por inmunoglobulinas o fibronectina. Después de adherirse a los microorganismos por 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 acidificación, acción de enzimas catiónicas, defensinas, lactoferrina y mecanismos dependientes de oxígeno (anión superóxido, radical hidroxilo, 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 manifestarán alguno de sus Ags en la superficie de la célula afectada y contra ellos se generará una respuesta de tipo celular, en tanto que se montará una respuesta de tipo humoral por anticuerpos contra los Ags reconocidos en el espacio extracelular.^{2,16,20}

Respecto a la inmunidad humoral la estructura de las inmunoglobulinas o anticuerpos (Ig/Ac) posee 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 cristizable o Fc, la cual va a interactuar con el sistema del complemento y con diferentes células del SI que poseen receptores Fc (RFc), como los polimorfonucleares, mononucleares e incluso las 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 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 virus disminuye la adherencia de éstos a las células del huésped y por tanto la posibilidad de infección.^{2,23}

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

El SI entonces, está constituido por componentes humorales (Complemento, Acs, citocinas y defensinas, entre otros) y componentes celulares (como linfocitos, monocitos y células dendríticas, etc), los cuales se relacionan y 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 Igs, la actividad del complemento o la función de los linfocitos), por lo que son más propensos a desarrollar infecciones, además de que durante el periodo intrauterino no existe estímulo inmunológico significativo que active 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 respuesta inmunológica que se desarrollará, pero parece que la aparición de la leucocitosis fisiológica del neonato indica que el desarrollo de la respuesta inmunológica, poco enérgica o limitada, no se debe a limitantes cuantitativas, pareciera que el defecto condicionante de la respuesta del neonato, esté más bien asociado a 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 Th1, lo anterior tiene un importante efecto sobre la producción de IL-2, la cual se encuentra

disminuida, lo que explica la pobre respuesta medular en procesos infecciosos caracterizados por citopenias.²

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

En el neonato, también se ha encontrado 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 menor expresión de receptores para IL-4, IL-2 y TNF α , así como 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, condicionan 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 menor actividad citotóxica y se ha detectado menor proporción de linfocitos que expresan perforina. Además de mostrar pobre respuesta de proliferación celular, en respuesta a estímulos alogénicos secundarios y ante superantígenos.

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

Se ha encontrado menor desarrollo de enfermedad injerto contra huésped, al ser utilizadas las células neonatales como fuente de células para 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 primeros 6 a 8 meses de vida extrauterina, este periodo debe sincronizarse con su propia síntesis de Igs, comportamiento que determinará, la relación futura con Ags de tipo infeccioso.

Ontogenia de las Inmunoglobulinas

Las células pre-B son detectadas en el hígado humano fetal alrededor de la semana 8 de gestación y en la médula ósea fetal alrededor de la semana 13. Para la semana 18 a 22, se pueden detectar células pro-B o pre-B en hígado, pulmón y riñón.

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

A partir de la 10ª semana de vida intrauterina, se inicia la síntesis fetal de IgM aunque sea en forma mínima y se empieza a incrementar a partir de la 12ª 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 niveles similares a los maternos.²⁴

En la etapa neonatal, podemos encontrar IgM en una concentración equivalente al 10% de la del adulto, concentraciones mayores pueden orientar hacia una infección de tipo congénito, tal como Sífilis o Toxoplasmosis, la IgM aumenta rápidamente después del primer mes de vida, en respuesta a la colonización intestinal y otros estímulos antigenicos, para el año de edad los niveles son aproximadamente el 60% de los adultos; por el contrario la concentración de IgG al nacimiento corresponde a un 110% de la del adulto normal, aproximadamente 1200 a 1300 mg/dL. Este fenómeno se debe a la transferencia constante de IgG desde la madre al feto. Para el año de edad, la concentración de IgG es aproximadamente el 60% de la del adulto.²⁴

En prematuros se encuentran niveles menores, que alcanzan un nadir a los 3 meses de edad, aproximadamente. Se reportan valores de 82 mg/dl para RN entre 25 y 28 SDG y 104mg/dl para RN de 29 a 32 SDG.

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

Conforme el individuo crece, los niveles de IgG materna disminuyen en forma progresiva a partir del 3º al 6º mes de vida extrauterina, en pocos casos hasta los 18 meses, siendo este periodo crítico para el lactante, ya que dependerá únicamente de su propia síntesis de IgG. Los niveles de IgG se equiparan a los del adulto, alrededor de los 4 a 5 años de vida, aunque hay reportes de que las subclases IgG3 e IgG1 alcanzan los niveles adultos a los 8 años de edad y las subclases 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 IgG2.²⁴

Durante la lactancia, a través del calostro pasan de la madre al niño de 5 a 6 gramos de IgA en las primeras 24 horas y en la leche, de 1 a 2 grs 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 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, enzima no presente en el intestino del niño durante los primeros meses y con gran actividad bactericida.^{2,12}

Evolución de la Inmunidad Celular

Las células T circulantes, son detectadas desde etapas tempranas de la gestación, aproximadamente desde la semana 12.5. Para la semana 14 de gestación, se encuentran células T CD4+ y CD8+ en el hígado fetal y en el bazo y las células T CD4+ son detectables en ganglios linfáticos, demostrando la migración del linaje de células T maduras del timo. El porcentaje de 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 6º mes de vida, seguido por una disminución gradual a los niveles del adulto durante la infancia. El ratio de 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, sugiriendo 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 IL-7 por 10 días, sugiriendo que esta citocina promueve la maduración independientemente del acoplamiento del complejo $\alpha\beta$ -TCR/CD3. Una fracción importante de 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}CD45R0^{bajo}, que también encontramos en células T antigénicamente vírgenes de los adultos. Aproximadamente 30% de las células T circulantes de los neonatos de término son CD45RA^{bajo}CD45R0^{bajo}, un fenotipo raro o ausente en las células T circulantes adultas. Por lo que parecen ser células semejantes a timocitos inmaduras, más que células vírgenes.²⁴

Algunos estudios han mostrado que neonatos sanos y fetos al final de la gestación carecen de células T circulantes CD45R0^{alto}, de acuerdo a su pobre exposición a 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 poblaciones antigénicamente vírgenes que predominan en el neonato sano.

Conforme aumenta la edad va aumentando la exposición a Ags. La expresión posterior del fenotipo CD45R0^{alto} es causada por la acumulación de exposición antigénica y activación de células T, que conducen también a la generación de 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 proteínas solubles a un mayor número de aloantígenos, que son efectivamente presentados por monocitos y células dendríticas.²⁴

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

Se encuentra disminuida la producción de citocinas en los neonatos. Hacia el año de edad se incrementa la capacidad de los linfocitos periféricos de producir 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 CD40 ligando, contribuye a estos déficits.²⁴

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

Sepsis y sistema inmune neonatal

La importante mortalidad por 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 a que 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: intubación endotraqueal, catéteres, nutrición parenteral prolongada, ayuno prolongado, antibióticos de amplio espectro. Otro factor de riesgo neonatal es la presencia de malformaciones congénitas mayores.^{5,8}

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

Factores de Riesgo en el RN^{3,7}

-Deficiencias inmunes cuantitativas y cualitativas

- Hay síntesis retardada de IgM por debajo de la semana 30 de gestación.
- Dependencia de IgG materna.
- La transferencia placentaria materna de IgG al feto es mayor a las 32 SDG.

- La IgA secretora está muy disminuida tanto en los pulmones como a nivel gastrointestinal. Además las barreras físicas naturales son inmaduras, especialmente piel, cordón umbilical, pulmón e intestino.
- 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 cápsula polisacárida.
- Disminución de la fibronectina (50% de los niveles del adulto).
- En cuanto a la función de las células fagocíticas (PMN y monocitos), hay un rápido agotamiento de los depósitos de neutrófilos, sobre todo en su forma madura a nivel medular, ya que con la exposición a un agente infeccioso, estos neutrófilos tienen menor capacidad de adherencia, migración, quimiotaxis y fagocitosis. por lo tanto, menor capacidad bactericida.
- La inmunidad mediada por linfocitos T helper y NK está alterada y la memoria inmunológica es deficiente.
- Disminución de la hipersensibilidad retardada.
- Potencial disminución de la diferenciación en células B.
- Sistema reticuloendotelial: disminución en la remoción de 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 IgG al feto es predominantemente a las 32 SDG. Por lo tanto el RN depende de Acs maternos pasivamente adquiridos, transmitidos vía transplacentaria desde las 24 a 26 SDG. Los RN prematuros tienen significativamente menores niveles de IgG que los nacidos a término.³

-Infección intraamniótica

Puede afectar los tejidos maternos como la decidua, miometrio y tejidos de origen fetal (membranas amnióticas y coriónicas, líquido amniótico y cordón umbilical o placenta).

La corioamnioitis ocurre en 50% de los pretérminos que nacen antes de la semana 30. Hay una asociación entre infección intraamniótica, ruptura de membranas y parto pretérmino.³

También hay factores de riesgo perinatales, asociados a la madre, como presencia de patología materna, como diabetes, drogadicción, autoinmunidad, enfermedades de transmisión sexual, infección de vías urinarias, insuficiencia istmico cervical, ruptura prolongada de membranas y 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 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 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 madres con inicio de trabajo de parto y membranas íntegras, se observa también en pretérminos producto de embarazos con ruptura prematura de 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 2 de los siguientes signos:³

- Taquipnea (FR>60rpm) 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 (RCP) 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 mayor riesgo de presentar displasia broncopulmonar y parálisis cerebral.

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

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

Shock séptico: sepsis severa sin respuesta a 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 parámetros clínicos y de laboratorio en:³

Sepsis primaria: sin foco aparente de 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 transmisión vertical (por ej. infección por *Streptococcus agalactie* o del grupo B).

Sepsis neonatal tardía: se presenta posterior a las primeras 72 hrs de vida, refleja transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria (por ej. 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 (RCP) positiva en presencia de signos clínicos de infección.

Sepsis probable: signos y síntomas de infección con al menos dos resultados de laboratorio anormales, en presencia de cultivos negativos.

Sepsis posible: signos y/o síntomas de infección con proteína C reactiva (PCR) o IL-6/IL-8 elevados en presencia de 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 indicadores clínicos de infección.³

La inflamación y el sistema inmune del neonato

La etapa neonatal confiere una respuesta particular ante estímulos de diversa índole que 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 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 IL-1, 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 glicoproteicas cuya función fundamental es intervenir en la transmisión de información de una célula a otra. Se unen a receptores específicos de sus células blanco, provocando en estas, 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 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 citocinas, sobre todo por la acción de moléculas bacterianas como la endotoxina (LPS), que es reconocida por células del sistema inmune innato, por los Toll like receptors, TLR-2 y TLR-4, específicamente.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 liberación de 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 secreción de citocinas y otros mediadores inflamatorios secundarios como prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, factor activador de plaquetas (PAF), radicales libres de oxígeno, óxido nítrico (NO) y proteasas. Muchos de estos mediadores secundarios son producidos también por los leucocitos.

Las células endoteliales activadas y el incremento de 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 tejidos dañados, promueven el crecimiento de los tejidos y combaten organismos patógenos, células neoplásicas y Ags extraños. Para evitar que esos mediadores desarrollen efectos nocivos por sobrestimulación, el organismo rápidamente desarrolla una respuesta antiinflamatoria y compensatoria, mediante citocinas, como interleucinas 4, 10 y 11 (IL-4, IL-10 e IL-11), receptores solubles y antagonistas de receptores. Alteran la función de los monocitos y reducen la capacidad de las células de producir 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 mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con activación sostenida del sistema reticuloendotelial, pérdida de la integridad microvascular y disfunción de 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 sobreinfecciones, como las producidas por catéteres o heridas, lo que evidencia el estado de inmunodepresión resultante.⁷

Fisiopatología de la sepsis y el shock séptico en neonatos

El fenómeno de 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:

Existe un incremento de las citocinas plasmáticas en todos los síndromes sépticos;

la infusión endovenosa de citocinas resulta en un estado similar al séptico y los bloqueadores de citocinas abortan algunos de los efectos fisiológicos de la sepsis.⁷

Aunque muchas citocinas juegan un posible rol en la patogénesis y todas estas

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, como habíamos mencionado.⁷

La endotoxina de los gram-negativos, 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 gram-positivos y sus exotoxinas.

A diferencia de adultos y niños mayores, en los que coexisten y se superponen dos fenómenos hemodinámicos llamados shock "frío" y shock "caliente", los RN sépticos se presentan clínicamente más parecidos al shock "frío", con disminución del gasto cardíaco, mal perfundidos, vasos contraídos e hipotensos, agregándose además un fenómeno de aumento de la resistencia vascular pulmonar, que deriva en hipertensión pulmonar. Hay inhibición del factor de relajación del endotelio (NO) y con un importante aumento del tromboxano A2, lo cual probablemente tenga 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 manos antes y después de explorar al paciente, evita la diseminación de bacterias; la alimentación enteral lo más pronto posible; evitar en la medida de lo posible uso de catéteres, si se tienen que utilizar, emplear técnica aséptica al colocarlos y tratar de que permanezcan el menor número de días que sea posible; cuidados de la piel; en algunos casos, profilaxis antibiótica para *Streptococcus agalactiae*, entre otras.^{3,25}

Una vez que se ha desarrollado 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 UCIN incluye: oxigenoterapia, ventilación mecánica, líquidos intravenosos, soporte inotrópico y alimentación parenteral.^{3,25}

Algunas series mencionan que el tratamiento de 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 resulta objeto de esta revisión los rubros anteriores con respecto a la terapéutica de sepsis neonatal.

Uso de terapias inmunes para el tratamiento de 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 fuente de factores inmunitarios específicos e inespecíficos. Sintetiza algunos factores del complemento, como C3 y C4, así como lisozima, lactoferrina, la cual es eficaz en la destrucción de bacterias Gram positivas y Gram negativas. Cuenta con linfocitos T y B viables. La Ig predominante en la leche materna es la IgA secretora. el bífidus de la leche materna es un polisacárido rico en nitrógeno que estimula el crecimiento de *Lactobacillus bifidus*, importante para el desarrollo de la flora comensal intestinal, y la lactoperoxidasa presente en la misma es capaz, in vitro, de producir un sistema antibacteriano al reaccionar con el peróxido de hidrógeno.²

La administración por vía enteral o parenteral de alimentaciones enriquecidas con elementos que mejoran la capacidad inmunitaria se ha llamado inmunonutrición.

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

La utilización de terapias que bloquean la cascada inflamatoria sistémica de la sepsis ha sido ampliamente estudiado y motivo de controversia. A pesar de múltiples terapias en modelos experimentales animales, con resultados alentadores, no existe una correlación satisfactoria con estudios clínicos en seres humanos. Además la mayoría se realiza en adultos y niños, existiendo muy pocos estudios randomizados en 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 estas y 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 mediadores próximos: IL-6, TX, PAF, IL-8, INF gamma, leucotrienos, eicosanoides, fibrinolíticos, etc.

-Citocinas antiinflamatorias: IL-10. IL-4.

-Factores de crecimiento del sistema inmune: G-CSF y GM-CSF.

-Uso de transfusiones de neutrófilos para potenciar respuesta celular del huésped.

-Uso de Igs exógenas para potenciar 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 citocinas de la circulación: exanguíneo-transfusión, hemofiltración, plasmaféresis.⁷

Estrategias para bloquear 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 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 agonistas del lípido A que compiten con el receptor. Ninguna de estas terapias se ha probado en RN.⁷

Estrategias para bloquear 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 fase aguda, hipotensión y taquicardia, además de una disminución transitoria de los granulocitos.

El incremento del TNF se ha asociado a mayor mortalidad.

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

La pentoxifilina, una xantina con efecto inhibitorio de TNF-alfa en monocitos/macrófagos (inhibidor de fosfodiesterasa), ha demostrado reducir el riesgo de sepsis tardía, en 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 conclusiones más sólidas al respecto.^{5,27}

El uso de anticuerpos monoclonales contra IL-6 e INF gamma no ha mostrado efectos benéficos en los estudios realizados.

Otras anticitocinas naturales como TNF soluble y el anticuerpo IL-1ra, mostraron efectos beneficiosos en animales, pero en un gran estudio en adultos no se demostró beneficio en reducir mortalidad.⁷

El uso de citocinas antiinflamatorias como IL-10 en modelos animales, muestran resultados promisorios por su efecto inmunomodulador, no hay ensayos publicados en 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 Gram-negativos. Falta evaluación en neonatos y niños.⁷

La sepsis neonatal habitualmente se asocia a coagulación intravascular diseminada por estimulación de la cascada fibrinolítica. El uso de antitrombina

III, heparina y plasma fresco congelado ha mostrado ser beneficioso en adultos, pero sus efectos en RN no se han corroborado.⁷

Antiinflamatorios generales

El rol de inhibidores de prostaglandinas, leucotrienos y 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 meta-análisis 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 meta-análisis de estudios con esteroides en RN y no deben usarse por los importantes efectos adversos, excepto en la insuficiencia suprarrenal demostrada.⁷

Inmunoglobulinas en pacientes con sepsis

Los niveles de 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 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 gammaglobulina polivalente.

Se han realizado múltiples estudios en RN pretérminos para prevención de sepsis.

La administración de IGIV en RN como profilaxis demostró, en un completo y reciente meta-análisis, una pequeña pero significativa reducción en la incidencia de sepsis (reduce la aparición de sepsis en un 6%). El efecto sobre los neonatos de término con diagnóstico de sepsis es más evidente que en el fenómeno de 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 randomizados controlados en cerca de 6,000 pacientes sugieren que el uso de IGIV, no específica, policlonal, es segura y disminuye la sepsis en 15% cuando se usa como profiláctica, pero no reduce la mortalidad en esta situación. Cuando IVIG se utiliza como tratamiento 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 IgG en forma monomérica, poliespecíficas, 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 IgM. Debido a la selección estricta de donantes seronegativos y a procedimientos físicos y químicos de inactivación viral, el riesgo de transmisión de 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 inactivación de toxinas, estimulación de leucocitos y actividad bactericida del suero, interferencia con el efecto de las citocinas y prevención de 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 IGIV, sin embargo la escasa experiencia con el producto lo hace casi anecdótico.^{30,31}

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

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

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

Se han intentado algunas otras terapéuticas para mejorar la capacidad de opsonización del RN, entre ellas están: la administración de sangre y derivados (plasma como fuente de factores del Complemento, anticuerpos y granulocitos). Sin embargo, el uso de estos puede incrementar el riesgo de 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 transfusiones 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 células blancas y de factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocito-macrófagos, ya que la neutropenia se asocia a 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 sepsis es discutible ya que tres estudios bien realizados, con 359 neonatos como profilaxis y siete estudios en sepsis sospechada con 257 pacientes, no mostraron para ninguna de las dos, una reducción en la incidencia ni en la mortalidad por sepsis. Ambas incrementan significativamente los recuentos de neutrófilos sin efectos adversos demostrables y se deben usar para tratamiento de la neutropenia severa (NT<1000) debido a hipertensión arterial materna o secundaria a neutropenias congénitas, pero su uso en sepsis continúa en discusión.⁷ Algunos series reportan utilidad en su uso, sobre todo en neonatos sépticos que cursen con neutropenia, ya que además de aumentar neutrófilos, aumentan eosinófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas y contribuyen a la disminución de la mortalidad en sepsis neonatal.^{2,33}

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

Hemofiltración, plasmaféresis y exanguíneo-transfusión

La remoción de mediadores proinflamatorios por diferentes técnicas extracorpóreas, como la hemofiltración continua, hemodiálisis, plasmaféresis, o exanguinotransfusión, tiene efecto sobre la mortalidad de pacientes adultos con sepsis o shock séptico. La hemofiltración elimina por convección 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 ET es un método que elimina gran cantidad de mediadores en un período de tiempo corto, al igual que la 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 período corto de tiempo, pero su aplicación en un RN enfermo (séptico) tiene alta mortalidad y se debe ser cauto con su utilización.⁷

Estrategias de inmunomodulación en el órgano blanco

Existe mucha evidencia clínica y experimental de la participación del óxido nítrico (un potente vasodilatador) en los fenómenos hemodinámicos del shock 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 cardíaco, pero posteriormente se produjo mayor mortalidad tardía, lo que se repitió en dos pequeños estudios en 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 lisozimas 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 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 RN. Se requieren ensayos grandes y bien diseñados para dilucidar su efectividad en la reducción de la mortalidad y los resultados adversos en neonatos con sepsis grave.³

Y así como esta última terapéutica parece promisoría para el tratamiento de sepsis neonatal, así lo son otras opciones, por ejemplo, fibronectina, factor de transferencia, IL-2, interferones, factores del complemento, las cuales se vislumbran como potenciales terapéuticos que pudieran sumarse al arsenal de inmunoterapia contra la infección en el RN, aunque debemos esperar a contar con más estudios al respecto y resultados concluyentes.^{2,27,34,35,36}

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 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 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 sepsis neonatal, ya que los datos clínicos son imprecisos y apoyarnos de estudios que confirmen este diagnóstico, pues la sepsis neonatal, es la causa de morbi mortalidad 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 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 sepsis está inversamente relacionada al peso al nacer.

Los avances en la inmunonutrición permitió adicionar glutamina a la NPT tradicional, la ventilación de alta frecuencia y el advenimiento del factor surfactante han mejorado la sobrevida de los pacientes afectados por prematuridad y 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 puede ser el punto de referencia para lograr la flexibilidad y la amplitud de criterio que han permitido ensayos con antimicrobianos cada vez más potentes y a un alto costo económico, estamos seguros 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 sobrevida de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Cébulo A, Ortiz F, Arredondo J. La respuesta inmune celular del neonato. Perinatol Reprod Hum 2000; 14: 88-97
2. González N, Saltigeral P, Macías M. Infectología neonatal. Mc Graw Hill, 2ª edición, México 2006, capítulo 1, pp 2-12
3. Coronell W, Pérez C, Guerrero C. Sepsis neonatal, Artículo de revisión. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría, Colombia 2009, vol. XXIII, núm 90: 57-68
4. Khinchi Y, Kumar A, Yadav S. Profile of Neonatal Sepsis. Journal of college of Medical Sciences-Nepal, 2010, vol. 6, No-2, 1-6
5. Carrillo R, Sepsis. Academia Mexicana de Cirugía, Colección Memoria, Editorial Alfil, México 2010, pp 561-574
6. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. Lancet Neonatal Survival Steering Team: Four million neonatal deaths: When? Where? Why? Lancet 2005; 365: 891-900
7. Orfali J. Sepsis neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. Revista Pediatría Electrónica, Chile 2004, vol. 1, No. 1: 25-31
8. Patrick C. Clinical management of infections in Immunocompromised infants and children. Lippincott Williams and Wilkins, Estados Unidos 2001, capítulo 2, pp 35-61
9. Nemirovsky M, Homberg J. Fundamentos de Inmunología. Bases estructurales, fisiológicas y fisiopatológicas de la respuesta inmune. Editorial Trillas, México 2003, capítulo 16 pp. 254-256
10. Parslow T, Stites D, Terr A. Inmunología básica y clínica. Editorial Manual Moderno, 10ª. Edición, México 2002, capítulo 41, pp. 649-669
11. Sen Gupta P, Clinical Immunology, Oxford University Press, India 2003, 11: capítulo 79, pp 854
12. Rojas W, Anaya J, Aristizábal B, Cano L. Inmunología, Compendio de la 15ª edición de Inmunología de Rojas. Corporación para investigaciones biológicas, 1ª edición, Colombia 2010, pp 210-212
13. Turvey S, Broide D. Chapter 2: Innate Immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010 February; 125 (2 Suppl 2): S24-S32, pp 1-17
14. Neu J, Bernstein H. Update in host defense and immunonutrients. Clin Perinatol 2002; 29 (1): 41-64

15. 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
16. Roitt I. Inmunología. Fundamentos. Editorial Médica Panamericana, séptima edición, Buenos Aires, Argentina, 1994, capítulo 13, pag 254
17. Corado J. Células dendríticas, respuesta inmunitaria y señales de peligro. *Gaceta Médica de Caracas*, 2011, pp 1-17
18. Koenig JM, Poder MC. Neonatal neutrophils: the good, the bad and the ugly. *Clin Perinatol* 2004; 31 (1): 39-51
19. Male D, Roitt IY. Adaptive and innate immunity. En Roitt I, Brostoff J, Male D., *Immunology*. London: Churchill Livingstone 1989; 1.1-1.9
20. Playfair JH. Principles of immunity to infection. En: Brostoff J, Scandling GK, Male D, Roitt IM., *Clinical immunology*. London: Lippincott 1991; 22.1-22.10
21. Bernier GM. Anticuerpos e inmunoglobulinas: estructura y función. En: Bellanti, JA. *Inmunología*. México: Interamericana 1986; 98-116
22. Rook G. Cell mediated immune responses. En: Roitt I, Brostoff J, Male D., *Immunology*. London: Churchill Livingstone 1989; 9-12
23. Herscovitz HB. Inmunofisiología: función celular e interacciones celulares en la formación de anticuerpos. En: Bellanti, JA. *Inmunología*. México: Interamericana 1986; 129-176
24. Lewis D, Tu W. The Physiologic Immunodeficiency of Immaturity. Stiehm, Capítulo 22, pp 687-741
25. 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
26. 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

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, vol. 35, No. 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. Immuno-therapy 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. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, XXXIV, Argentina 2001, pp. 1-4