



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"

**“PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS RECIÉN NACIDOS QUE INGRESAN A UNA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
**NEONATOLOGÍA**

**NÚMERO DE REGISTRO**

R-2014-3603-83

**PRESENTA**

**DRA. LIZET ARACELI AGUILAR LÓPEZ**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. ALFREDO ULLOA RICÁRDEZ**

Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

**TUTOR METODOLÓGICO**

**DR HÉCTOR JAIME GONZALEZ CABELLO**

Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

**COLABORADOR**

**DR. JUAN ANTONIO GIMÉNEZ SCHERER**

Unidad de Investigación Médica en Inmunología, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI



MEXICO, D.F.

AGOSTO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



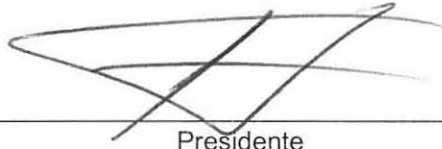
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

JURADO



---

Presidente  
Dr. Héctor Jaime González Cabello



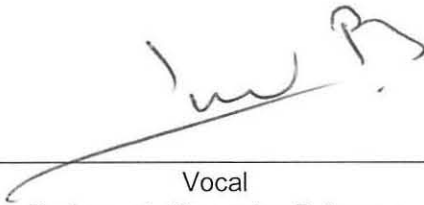
---

Secretario  
Dra. Julia Rocío Herrera Márquez



---

Vocal  
Dra. Vanessa Campos Lozada



---

Vocal  
Dr. Leoncio Peregrino Bejarano

## INDICE

Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Justificación.....	13
Planteamiento del Problema.....	14
Objetivo.....	15
Material y Métodos.....	16
Resultados .....	20
Discusión.....	26
Conclusiones.....	29
Bibliografía.....	30
Anexos.....	32

## RESUMEN

### “PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS RECIÉN NACIDOS QUE INGRESAN A UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL”

*Ulloa Ricardez Alfredo, González Cabello Héctor Jaime, y Aguilar López Lizet Araceli*

**INTRODUCCION:** En los últimos años, la comprensión del sistema inmune y la de los mecanismos de defensa en el hombre ha avanzado rápida y significativamente; sin embargo, todavía existen grandes incógnitas acerca del desarrollo inmunobiológico. En trabajos recientes se ha observado una capacidad de respuesta en el recién nacido que le permite responder a los agentes externos y tolerancia inmunológica. Es poca la literatura que existe en nuestro país acerca de cuál es el perfil inmunológico de los recién nacidos que ingresan a las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), de ahí surgió la necesidad de realizar este estudio para determinar el perfil inmunológico (niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM, así como las subpoblaciones de linfocitos T y B) de los recién nacidos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos neonatales de la unidad médica de alta especialidad (UMAE) hospital de pediatría CMN siglo XXI.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:** ¿Cuál es el perfil inmunológico (niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM, así como las subpoblaciones de linfocitos T y B) de los recién nacidos que ingresan a la UCIN de la UMAE hospital de pediatría “CMN siglo XXI”?

**OBJETIVO:** Determinar el perfil inmunológico de todos los recién nacidos que ingresaron a la UCIN del hospital de pediatría del centro médico nacional siglo XXI de diciembre del 2014 a abril del 2015.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Estudio, transversal, descriptivo, analítico.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** El estudio se realizó en la UCIN del hospital de pediatría del centro médico nacional siglo XXI, que es una unidad médica de alta especialidad, de tercer nivel de atención. Se incluyeron a todos los recién nacidos prematuros o a término que ingresaron de diciembre del 2014 a abril del 2015; se excluyeron a los pacientes con inmunodeficiencia ya conocida y se eliminaron aquellos que fallecieron antes de la extracción sanguínea y aquellos pacientes cuya muestra no se encontró apta para el análisis (lipémica, hemolizada o insuficiente). La determinación de la muestra se realizó de manera no probabilística por conveniencia de casos consecutivos de pacientes ingresados a UCIN durante el periodo de estudio que cumplieron los criterios de selección, se solicitó la firma de la carta de consentimiento informado a los padres, se recolectaron los datos generales en la hoja de concentración de datos (presentada en los anexos); se tomó una muestra sanguínea de 100 microlitros (como una alícuota de la toma de sangre para otros exámenes de laboratorio que fueron indicados por su enfermedad de fondo) al momento de su ingreso, una vez tomada la muestra, se recolectó en un tubo de polipropileno, traslúcido desechable pediátrico con ácido etilidiaminotetraacético (EDTA) dipotásico como anticoagulante, con tapón lila y se envió al laboratorio de análisis clínicos y al de inmunología del CMN Siglo XXI, dónde mediante citometría de flujo se determinaron los niveles de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM así como las células T y B; se elaboró una base de datos electrónica para capturar la información demográfica general y los resultados de laboratorio, posteriormente se realizó el análisis estadístico mediante el programa SPSS, versión 10.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Estadística descriptiva: Se calcularon frecuencias simples y proporciones para las variables cualitativas, y se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, para las variables cuantitativas, escogiendo la más conveniente de acuerdo a la distribución

**RESULTADOS:** Se tomaron 67 muestras, de las cuales se excluyeron 7 que no se encontraron aptas para el análisis (muestra lipémica, hemolizada o insuficiente) por lo que se analizaron 60; del género femenino 21 pacientes (35%) y del género masculino 39 (65%), con una relación hombre-mujer 1.8:1, la edad gestacional promedio fue 34.6 semanas (26-41), la media de la edad al ingreso fueron 13 días y el peso promedio fue de 2,281gr (605-3,850gr). Los diagnósticos de ingreso fueron: cardiopatías congénitas 58.3%, malformaciones del tubo digestivo 21.7% y las alteraciones neurológicas ocuparon el tercer sitio con 8.3%. Las complicaciones se presentaron en 53.3% y las principales fueron: sepsis, falla renal aguda y perforación intestinal. Con respecto a los valores de inmunoglobulinas encontramos los siguientes: IgA desde 0-260.9 mg/dl, IgM 0-192.5 mg/dl, IgG 0-18,049mg/dl y en lo referente a la inmunidad celular se obtuvieron los siguientes resultados: células B 0-35.9% y células T 0-88.1%. Se encontró alteración inmunológica en 37 pacientes (61.6%), de los cuales 2 presentaron agammaglobulinemia y ausencia total de linfocitos T y B. La mortalidad fue del 26.6% (16 casos) y de ellos el 81% tuvieron deficiencias inmunológicas.

**CONCLUSIONES:** Se diagnosticaron un total de 37 pacientes con alteración inmunológica, algunos de ellos con más de una alteración en el mismo paciente por lo que en total se cuantificaron 55 alteraciones ya sea humorales, celulares o mixtas. La deficiencia selectiva de IgG fue la alteración inmunológica más frecuente.

De los hallazgos de este estudio surge la recomendación de realizar un análisis inmunológico a los recién nacidos que ingresan a una unidad de cuidados intensivos de tercer nivel.

## ANTECEDENTES

El sistema inmune es la principal barrera que poseemos para protegernos de las infecciones involucra anticuerpos, complemento y granulocitos. Se han descrito diferencias importantes entre recién nacidos y adultos, basadas en la inmadurez tanto fenotípica como funcional del sistema inmune neonatal; estas diferencias no deben ser consideradas como deficiencias, ya que los recién nacidos y los niños sanos son inmunocompetentes, pero reaccionan de manera diferente frente a antígenos y son menos eficientes ante ciertos patógenos, por lo que son más susceptibles a infecciones. <sup>(2)</sup> La inmadurez inmunológica observada en el neonato, no es inicialmente debida a defectos cualitativos; sino a las condiciones en que se realiza el estímulo inmunológico, como por ejemplo: la dosis antigénica, la vía de estimulación, la naturaleza química de los antígenos, así como el microambiente presente. <sup>(3)</sup>

En el feto y en el recién nacido, el sistema inmunológico cumple tres funciones principales:

1. Protección contra infecciones
2. Evitar el daño potencial proinflamatorio de las células T que puede inducir una respuesta aloinmune entre la madre y el feto
3. Mediación de la transición entre el ambiente estéril intrauterino y el extrauterino que es rico en antígenos. <sup>(4)</sup>

El sistema inmune puede ser dividido en dos mecanismos de respuesta: la respuesta inmune innata y la respuesta adquirida.

### INMUNIDAD INNATA

No requiere exposición previa a antígenos e incluye:

- **Piel:** El estrato corneo de la piel, previene de invasión microbiana, la densidad de los folículos pilosos en los recién nacidos es mayor que la de los adultos, lo cual crea un reservorio para organismos comensales de la piel como el *Staphylococcus epidermidis*.
- **Mucosas:** La integridad de la mucosa intestinal y pulmonar es esencial en la prevención de la invasión por microorganismos que se encuentran fuera del intestino y del epitelio respiratorio.

- **Sistemas de reconocimiento de patógenos:** Son receptores que identifican ciertos patrones moleculares (citocinas, proteínas intracelulares y/o mediadores producidos por daño celular) y con ello, tienen la capacidad de reconocer la presencia de lesión o daño en los tejidos, se encuentran en la superficie celular, en vesículas intracelulares y en el citoplasma de muchos tipos de células.

Algunos ejemplos son: los receptores tipo Toll (TLRs), receptores de proteínas inducibles por ácido retinoico-I (RIG-I) e integrinas. Los TLRs 1, 2, 4, 5 y 6 reconocen productos bacterianos principalmente, mientras que los 3, 7, 8 son específicos de infecciones virales. El receptor tipo 9, parece encontrarse involucrado en procesos tanto bacterianos como virales <sup>(5)</sup>

El TLR2 identifica peptidoglicanos y lipopéptidos bacterianos para Gram positivos, mientras que el TLR-4 es parte del receptor de conocimiento de lipopolisacáridos de bacterias Gram negativas. Actualmente se sabe que la presencia de mutaciones en los receptores tipo Toll o una disminución en sus proteínas, puede incrementar el riesgo de progresión a sepsis neonatal temprana. <sup>(6,7,8)</sup>

- **Granulocitos:** Los neutrófilos o leucocitos polimorfonucleares, son las primeras células mediadoras de la respuesta inmune neonatal. En el recién nacido, muestran disminución en la cantidad de algunas proteínas presentadoras de antígeno, incluyendo la lactoferrina, esto condiciona la actividad disminuida contra bacterias Gram negativas.
- **Mastocitos:** Células cuyas funciones incluyen: producción de sustancias vasoactivas, citocinas, presentación de antígenos. <sup>(6)</sup>
- **Células Asesinas Naturales:** Son células responsables de citotoxicidad, su función en el recién nacido, se encuentra disminuida (15-65%) respecto al adulto. <sup>(5)</sup>
- **Complemento:** Está integrado por múltiples proteínas, puede ser activado por la vía clásica o la vía alterna, que convergen al final: la porción terminal C5-9 la cual es bactericida específico contra las bacterias Gram negativas; las bacterias Gram positivas son resistentes a la lisis por el complemento. <sup>(5)</sup>

- **Citocinas proinflamatorias:** Son factores solubles que modulan la actividad celular de proliferación, diferenciación y secreción. (6)
- **Defensinas:** Son péptidos que producen agujeros en las membranas de los microorganismos o alteran sus señales internas; se ha evidenciado que éstos son vitales para la sobrevivencia. (5)

## INMUNIDAD ADQUIRIDA

Se compone de elementos celulares que responden de manera diferente a antígenos extraños a los cuales han estado previamente expuestos está compuesta por:

-**Linfocitos T:** La diferenciación de los precursores de las células T en linfocitos T maduros es la base de la respuesta inmune adquirida, éstas células tienen baja respuesta blastogénica a antígenos bacterianos. El porcentaje de linfocitos T CD4 es más elevado en los recién nacidos, por el contrario, los linfocitos T CD8 son más elevados en edades posteriores, lo que sugiere una maduración gradual de la respuesta citotóxica con el paso del tiempo. (5,9,10)

A continuación, mostramos una tabla que presenta las subpoblaciones de linfocitos (en porcentajes) en sangre periférica en niños sanos y su distribución por edades realizado en el 2003 en un grupo de niños sanos desde el nacimiento hasta los 18 años.

Subset	N	0-3 mo	3-6 mo	6-12 mo	1-2 y	2-6 y	6-12 y	12-18 y
3	709	73 (53-84)	68 (51-77)	65 (49-76)	65 (53-75)	66 (56-75)	69 (60-78)	73 (56-84)
19	709	15 (06-32)	25 (11-41)	24 (14-37)	25 (16-35)	21 (14-33)	18 (13-27)	14 (06-23)
16/56	784	8 (04-18)	8 (03-14)	7 (03-15)	7 (03-15)	9 (04-17)	9 (04-17)	9 (03-22)
4	709	52 (35-64)	46 (35-56)	46 (31-56)	41 (32-51)	38 (28-47)	37 (31-47)	41 (31-52)
8	709	18 (12-23)	16 (12-23)	17 (12-24)	20 (14-30)	23 (16-30)	25 (18-35)	26 (18-35)
4/45RA/62L	805	89 (61-94)	88 (64-92)	83 (58-91)	79 (62-90)	70 (50-85)	58 (42-74)	51 (31-65)
8/45RA/62L	807	79 (56-88)	77 (53-88)	72 (47-87)	71 (46-85)	64 (42-81)	58 (39-75)	56 (42-75)
4/45RA	805	90 (64-95)	90 (77-94)	86 (64-93)	81 (63-91)	71 (53-86)	59 (46-77)	53 (33-66)
8/45RA	807	93 (80-99)	94 (85-98)	91 (75-97)	89 (71-98)	86 (69-97)	80 (63-92)	79 (61-91)
4/DR/38	805	3 (01-06)	4 (02-09)	4 (01-09)	5 (02-09)	5 (02-09)	4 (01-08)	3 (02-06)
8/DR/38	807	5 (02-17)	7 (03-16)	8 (03-25)	15 (05-30)	13 (05-29)	9 (02-20)	7 (03-18)
4/DR	805	3 (02-06)	5 (02-10)	5 (02-11)	6 (02-11)	7 (03-12)	6 (03-13)	7 (04-11)
8/DR	807	5 (02-20)	7 (03-17)	10 (04-27)	16 (06-33)	16 (07-37)	12 (06-29)	12 (05-25)
4/38	805	98 (95-99)	96 (90-98)	95 (89-97)	93 (85-97)	87 (74-94)	79 (64-86)	69 (50-79)
8/38	807	97 (89-99)	95 (83-98)	93 (78-98)	91 (73-97)	82 (52-93)	70 (42-86)	64 (33-80)
4/28	806	99 (95-100)	99 (88-100)	98 (90-100)	98 (94-100)	98 (92-99)	98 (92-100)	97 (89-100)
8/28	806	76 (54-87)	75 (43-87)	70 (42-83)	69 (49-81)	63 (42-79)	60 (42-78)	58 (39-76)
4/95	806	11 (05-21)	14 (08-21)	18 (11-34)	25 (11-39)	31 (21-45)	39 (24-53)	49 (32-66)
8/95	806	12 (02-33)	15 (06-36)	22 (08-47)	31 (07-50)	34 (12-57)	36 (10-62)	44 (15-71)
3/4/45RO	676	10 (02-22)	8 (03-16)	9 (05-18)	12 (07-20)	16 (09-26)	21 (13-30)	28 (18-38)
3/4/45RO	672	3 (01-09)	3 (01-07)	3 (01-08)	6 (02-12)	9 (04-16)	12 (04-21)	13 (04-23)
3/45RO	676	14 (03-31)	13 (04-24)	12 (06-25)	19 (09-31)	27 (15-41)	33 (20-46)	41 (24-57)
3/19/38	686	49 (13-75)	66 (00-82)	66 (01-78)	60 (00-79)	55 (01-70)	39 (00-60)	19 (00-57)
3/19	686	50 (14-76)	69 (00-84)	67 (01-80)	63 (00-80)	61 (02-76)	46 (00-67)	21 (00-60)

3=Células T, 19= Células B, 16/56=Natural killer.

Tabla 1. Porcentajes de subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica en niños sanos: Distribución por edades (11)



- **Linfocitos B:** Los linfocitos B se diferencian y maduran en dos etapas, la primera involucra diferenciación de las células progenitoras a linfocitos B y es independiente de antígeno, la segunda es antígeno dependiente e involucra la unión de un antígeno al receptor específico que es una inmunoglobulina, induciendo la proliferación de células plasmáticas productoras de anticuerpos. <sup>(5)</sup> Las células B de los recién nacidos se diferencian predominantemente en células plasmáticas que secretan IgM, en contraste a las células B del adulto, las cuales preferencialmente producen IgG e IgA. <sup>(12)</sup>

-**Inmunoglobulinas:** Existen 5 isotopos de inmunoglobulinas primarias: IgG, IgM, IgD, IgA e IgE. La IgG es la única que atraviesa la placenta y es posible detectarla en la octava semana de gestación. En el feto normal se detecta IgM en suero hasta la semana 30 y los niveles de IgM e IgA al nacimiento son mínimos. Los niveles de inmunoglobulinas del adulto se alcanzan entre el año y los 12 años. <sup>(5)</sup> La transferencia de inmunoglobulinas IgG de la madre al feto y/o al recién nacido es el mecanismo más importante por el cual la madre otorga inmunidad durante las primeras semanas de vida independiente. Por su parte, la IgA, es una de las primeras líneas de defensa contra la invasión microbiana en mucosas. <sup>(13)</sup>

Mostramos a continuación la tabla 2, la cual presenta los niveles de inmunoglobulinas a diferentes edades (en mg/dL).

Edad	IgG	IgM	IgA
28-28 semanas	261	7.6	1.2
29-32 semanas	368	9.1	0.6
RN término	1,031	11	2
1-3 meses, término	430	30	21
1-3 meses, pretérmino	145		
4-6 meses, término	427	43	28
4-6 meses, pretérmino	137		
7-12 meses, término	661	54	37
7-12 meses, pretérmino	277		
Adulto	1,158	99	200

Tabla 2. Niveles de inmunoglobulinas (en mg/dL) basados en la edad gestacional y edad cronológica. <sup>(5)</sup>

Se presenta ahora en la tabla 3 los niveles de inmunoglobulinas y complemento obtenidos en un estudio realizado a 80 recién nacidos sanos a término con peso adecuado para la edad gestacional en Villa Clara Cuba en el 2010 (en mg/dl).

Parámetro inmunológico	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
IgM	15.5	8.7	1.00	34.0
IgG	1065.6	171.6	666.0	1354.0
IgA	5.1	2.8	0	8.0
C3	88.7	20.4	28.8	151.6
C4	12.7	418	3.0	25.0

Tabla 3. Niveles de inmunoglobulinas IgA, IgM, e IgG y proteínas del complemento C3 y C4 (en mg/dl) en sangre del cordón umbilical; Villa Clara, Cuba, 2010<sup>(1)</sup>

Ahora observaremos la tabla 4 en la que se presentan los resultados obtenidos en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F., en el cual se obtuvieron los niveles de inmunoglobulinas y complemento (en mg/dl), de sangre del cordón umbilical de las placentas de recién nacidos captados en la unidad tocoquirúrgica de esa institución.

Cabe mencionar que se consideraron recién nacidos sanos y se excluyeron menores de 28 semanas, aquellos que presentaron ruptura prematura de membranas mayor de 12 horas o con diagnóstico de infección o malformación congénita.

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

Tabla 4. Concentraciones de inmunoglobulinas y complemento de acuerdo a edad gestacional menor a 37 SDG (en mg/dl) (Pretérmino) de 37 SDG (Término) y mayores.<sup>(5)</sup>

El impacto de la disminución de inmunoglobulinas en recién nacidos prematuros de las 24 a las 32 semanas de gestación, condiciona un incremento del riesgo para desarrollar infecciones de inicio tardío; se demostró en un estudio, un incremento del 15% de riesgo de infección tardía en el recién nacidos por cada 100 mg/dl de IgG debajo del nivel basal esperado para su edad, riesgo que no disminuye con la infusión intravenosa de inmunoglobulina. <sup>(6)</sup>

## EL SISTEMA INMUNE DEL RECIÉN NACIDO

Los recién nacidos se encuentran expuestos a una gran variedad de infecciones que condicionan una elevada morbilidad y mortalidad, son muchos los factores que contribuyen a esta susceptibilidad: la inmadurez del sistema inmune innato, principalmente la producción de fagocitos y muchas de las funciones fagocíticas (quimiotaxis, fagocitosis, estallido respiratorio, producción de citocinas). La madurez de la inmunidad adaptativa, ocurre principalmente después del nacimiento.

Se publicó en 2004 un estudio alemán en el cual se concluyó que la respuesta inmune fetal es diferente a la observada en recién nacidos a término y en adultos dado que se observa una capacidad fagocítica disminuida, generación de productos del estallido respiratorio disminuida; la expresión de múltiples moléculas de adhesión, migración y fagocitosis también se observó significativamente disminuida. <sup>(14,15)</sup>

## DESÓRDENES DEL SISTEMA INMUNE

Las enfermedades por inmunodeficiencias, son estados patológicos en los que se constata un defecto parcial o total en uno o varios de los componentes del sistema inmune.

Estas enfermedades pueden ser:

- A. Inmunodeficiencias primarias: Resultan de un trastorno intrínseco del sistema inmune. Han sido múltiples los intentos de clasificación de las inmunodeficiencias primarias; la clasificación más aceptada actualmente por la OMS, se basa en el tipo de defecto predominante, y es la siguiente:

1. Trastornos predominantemente humorales (defectos de anticuerpos)
2. Defectos combinados (celulares/humorales)
3. Otros síndromes por inmunodeficiencias bien definidos
4. Defectos de la fagocitosis
5. Defectos del sistema complemento.

B. Inmunodeficiencias secundarias: Estas alteraciones, se presentan como consecuencia de algún proceso patológico a otro nivel que de manera secundaria afecta la inmunidad. <sup>(16)</sup>

La inmunodeficiencia más frecuente es la deficiencia selectiva de IgA, la cual se presenta en 1:600/700 recién nacidos. La inmunodeficiencia más grave es la combinada severa, cuya frecuencia estimada es de 1 en 75,000-100 000 nacimientos, su mortalidad es del 100%. Considerando la elevada mortalidad de las deficiencias severas, estas han sido objeto de múltiples estudios; actualmente se sabe que son resultado de defectos genéticos que implican una alteración en el desarrollo de las células T. Los recién nacidos con deficiencia combinada severa, parecen normales al nacimiento, sin embargo presentan múltiples infecciones que ponen en riesgo la vida de estos pacientes en los primeros meses de vida; el diagnóstico temprano y tratamiento con trasplante de médula ósea marca un importante cambio en el pronóstico a largo plazo. <sup>(17,18)</sup>

#### EVALUACIÓN POR LABORATORIO DEL SISTEMA INMUNE EN EL RECIÉN NACIDO

La evaluación de la inmunidad en el recién nacido actualmente está indicada para:

- Descartar inmunodeficiencias primarias
- Confirmar la presencia de iso o autoanticuerpos maternos
- Historia familiar que sugiera alteraciones inmunitarias
- En presencia de componentes asociados con un síndrome
- En presencia de Infecciones recurrentes
- Sepsis grave.<sup>(19)</sup>

El estado de maduración de linfocitos T y B puede evaluarse a través del análisis de subpoblaciones de linfocitos. Sin embargo la detección de números normales de subpoblaciones de linfocitos no es indicativo que ellos funcionen normalmente; las pruebas de la función de las células son indispensables para una adecuada evaluación del sistema inmune.

Se han realizado diversos estudios en neonatos para conocer su perfil inmunológico, uno de ellos se realizó en Grecia en el año 2010, en el cual se reportó que: La IgG fue menor y la IgM mayor en los grupos con sepsis, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral, son buenos marcadores de sepsis en los recién nacidos a término, las subpoblaciones linfocitarias se ven afectadas tanto por la condición clínica como por la edad y que las células asesinas naturales y linfocitos B pueden elevarse en sospecha de infección o sepsis corroborada. <sup>(20)</sup>

En nuestro país solo existe un estudio realizado en recién nacidos en el cual se determinaron los niveles de inmunoglobulinas y complemento en pacientes sanos, la población del hospital donde se realizó el estudio mencionado <sup>13</sup> es abierta para las madres pero cerrada para los recién nacidos por lo que dicha población de estudio es diferente a una población abierta para una UCIN situada en un hospital de especialidades pediátricas, en donde todos los pacientes proceden de unidades médicas de segundo nivel y con diagnósticos de envío muy seleccionados (malformaciones, cardíacas, problemas quirúrgicos del recién nacido, entre otras) y no hay literatura referente a pacientes con múltiples comorbilidades o malformaciones, es por esto que se surgió el interés en realizar este estudio que permitirá la caracterización inmunológica de estos pacientes.

#### MÉTODOS DE ANÁLISIS

Unos de los principales métodos de estudio en el campo de la inmunología es la citometría de flujo, en la literatura revisada, la determinación de inmunoglobulinas fue realizada mediante turbidometría o nefelometría, sin embargo la citometría de flujo ha demostrado ser un método eficaz que permite la inmunofenotipificación y también la determinación de inmunoglobulinas de forma rápida, sensible y específica. La disponibilidad de amplios paneles de reactivos de gran calidad facilita la aplicación de este método analítico en el diagnóstico y clasificación de inmunodeficiencias primarias.<sup>(21)</sup>

## JUSTIFICACIÓN

Los recién nacidos y en especial los prematuros, se encuentran expuestos a una gran variedad de infecciones que condicionan una elevada morbimortalidad a pesar del diagnóstico temprano, uso temprano de antibióticos y soporte intensivo. Son muchos los factores que contribuyen a esta susceptibilidad: la inmadurez del sistema inmune innato, así como las alteraciones en el sistema inmune adaptativo tales como niveles de inmunoglobulinas y de linfocitos T y B.

Desconocemos cuál es el perfil inmunológico de los recién nacidos que ingresan a esta unidad, mismos que son referidos de unidades de segundo nivel por patologías complejas que requieren tratamientos especializados. Por ser esta población diferente a la manejada en unidades de primer y segundo nivel, consideramos importante determinar su perfil inmunológico al momento del ingreso, para realizar su caracterización inmunológica como población de riesgo y esto permitiría conocer si existe algún tipo de alteración que pudiese complicar la evolución durante su estancia hospitalaria.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los recién nacidos que ingresan a una unidad de cuidados intensivos neonatales, se exponen a múltiples riesgos para adquirir infecciones que pueden ser mortales, por lo que identificar tempranamente alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas o la cantidad de linfocitos T y B puede ayudar a dirigir la conducta terapéutica, así como el uso de antibióticos y las medidas de sostén; en ocasiones la evolución y los desenlaces no esperados de algunos recién nacidos internados en la UCIN sede del estudio nos lleva a plantear la siguiente pregunta de investigación:

¿CUAL ES EL PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS RECIÉN NACIDOS QUE INGRESAN A UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL?

## OBJETIVO

Determinar el perfil inmunológico de todos los recién nacidos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital de pediatría del centro médico nacional siglo XXI de diciembre del 2014 a abril del 2015.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Lugar de realización:**

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se atiende a la población derechohabiente de la zona Sur del Valle de México y los estados de Chiapas, Querétaro, Morelos, Guerrero, así como Puebla, Oaxaca, Veracruz, Tabasco y Tlaxcala.

### **Diseño del estudio:**

Estudio transversal, descriptivo, analítico.

### **Universo de Estudio**

Todos los recién nacidos que ingresaron a la UCIN del hospital de pediatría del CMN Siglo XXI de diciembre del 2014 a abril del 2015.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

### **Inclusión:**

- Todos los recién nacidos prematuros o a término que ingresaron a la UCIN del hospital de pediatría del CMN Siglo XXI durante el período de estudio.

### **Exclusión:**

- Pacientes con inmunodeficiencia conocida.

### **Eliminación:**

- Pacientes que fallecieron antes de la toma de muestra para estudio inmunológico.
- Pacientes cuya muestra no se encontró apta para el análisis: lipémica, hemolizada o insuficiente.

## **TIPO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se trata de una muestra no probabilística por conveniencia de casos consecutivos de pacientes ingresados a UCIN durante el periodo de estudio.

**TABLA DE VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO	ESCALA
Cantidad de Leucocitos Totales	Cuantificación de las células efectoras de la respuesta inmune, también son llamados glóbulos blancos	Se medirá por medio de citometría de flujo y el resultado se expresará en miles/ml.	Cuantitativa	Intervalo
Cantidad de Linfocitos Totales	Medición de un tipo de leucocito que se encuentra en el grupo de los agranulocitos, células responsables directamente de la respuesta inmunitaria.	La determinación se realizará por medio de citometría de flujo y se expresará en miles/ml.	Cuantitativa	Intervalo
Cantidad de Neutrófilos Totales	Cuantificación de él granulocito más abundante en el suero, representa en torno al 60-70% de los leucocitos totales.	La cuantificación se realizará a través de citometría de flujo y los resultados serán expresados en miles/ml.	Cuantitativa	Intervalo
Cantidad de Monocitos Totales	Determinación cuantitativa de un tipo de leucocito que representa del 4 al 8% de los leucos totales	Se medirá en miles/mL por citometría de flujo	Cuantitativa	Intervalo
Cantidad de Inmunoglobulina A	Cuantificación de la clase predominante de anticuerpo en las secreciones seromucosas misma que actúa como defensa inicial contra los patógenos, antes de que penetren en el plasma.	Se realizará la medición mediante citometría de flujo y se medirá en mg/mL.	Cuantitativa	Intervalo
Cantidad de Inmunoglobulina G	Medición del anticuerpo predominante en la sangre, líquido cefalorraquídeo y líquido peritoneal, esta constituye la inmunoglobulina más abundante en el suero (80% de las totales).	Su determinación se realizará mediante citometría de flujo con la expresión de la cantidad en mg/mL.	Cuantitativa	Intervalo
Cantidad de Inmunoglobulina M	Determinación cuantitativa del anticuerpo que constituye el 6% de éstos, considerado como el anticuerpo más grande y el primer tipo de inmunoglobulina que se sintetiza en respuesta a una infección.	La medición se llevará a cabo por medio de citometría de flujo y el resultado se expresará en mg/ml.	Cuantitativa	Intervalo
Edad en días al momento de la toma de muestra	Cuantificación del tiempo de vida reportada en días desde el nacimiento hasta el momento del ingreso (momento del toma de la muestra)	Se cuantificara por días de acuerdo al tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se tome la muestra.	Cuantitativa	Intervalo
Sexo	Género del paciente de acuerdo a las características de los genitales externos a la exploración física.	De acuerdo a las características clínicas observadas al momento del ingreso, se determinará como masculino, femenino o indiferenciado.	Cualitativa Dicotómica	Nominal

## TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO	ESCALA
Peso al nacer	Cuantificación del paciente en gramos, justo al momento de nacer.	Se realizará una determinación mediante una báscula y se expresará en gramos.	Cuantitativa	Intervalo
Edad Gestacional	Se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última regla.	De acuerdo a las características clínicas observadas al momento del nacimiento se determinara dicha edad y se medirá en semanas.	Cuantitativa	Intervalo
Diagnóstico de Ingreso	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier condición de salud-enfermedad.	Después de haber realizado la exploración clínica y estudios complementarios se determinará el/los diagnósticos de ingreso.	Cualitativa Policotómica	Nominal

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. El estudio se realizó en la unidad de cuidados intensivos del hospital de pediatría del centro médico siglo XXI, que es una unidad médica de alta especialidad, de tercer nivel de atención, que recibe niños de la zona sur del Valle de México y los estados de Chiapas, Querétaro, Morelos, Guerrero, así como Puebla, Oaxaca, Veracruz, Tabasco y Tlaxcala.
2. Se incluyeron a todos los recién nacidos que reunieron los criterios de selección.
3. Se solicitó la carta de consentimiento informado a los padres del menor.
4. Se recolectaron los datos generales que están en la hoja de concentración de datos mostrada en la sección de anexos que se encuentra al final del presente.
5. A los pacientes se les tomó una muestra sanguínea de 100 microlitros (como una alícuota de la toma de sangre para otros exámenes de laboratorio que se indicaron por su enfermedad de fondo) al momento de su ingreso.
6. Una vez tomada, se recolectó en un tubo de polipropileno, traslúcido desechable pediátrico con EDTA dipotásico como anticoagulante, con tapón lila y se envió al laboratorio de análisis clínicos y de inmunología del centro médico nacional siglo XXI, dónde se determinaron los niveles de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, linfocitos T y linfocitos B, las cuales se realizaron mediante citometría de flujo.
7. Se elaboró una base de datos electrónica para capturar la información, demográfica general y los resultados de laboratorio.
8. Se realizó estadísticamente en el software estadístico SPSS, versión 10.
9. Se procedió a la escritura final del documento con resultados, cuadros, discusión y conclusiones.

## RESULTADOS

Se tomaron 67 muestras de las cuales se excluyeron 7 que no se encontraron aptas para el análisis (muestra lipémica, hemolizada o insuficiente) por lo que se analizaron 60. A continuación se presentan los cuadros con los resultados obtenidos en el estudio.

**Cuadro 1.** Datos demográficos de los recién nacidos a los que se les determinaron niveles séricos de inmunoglobulinas y linfocitos (T y B) en la UCIN del hospital de pediatría del CMN Siglo XXI.

VARIABLE	MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL O "N"	INTERVALOS
Sexo	Masculino: 39 (65%) Femenino: 21 (35%)	N.A
Edad gestacional (en semanas de gestación)	Media 34.6	26-41
Peso (en gramos)	Media 2,281	605 - 3,850
Edad al momento del ingreso (en días)	Media 13	1 – 90
Pacientes con alteración inmunológica	Media 37 pacientes	N.A

❖ Abreviaturas: N.A: No aplica, SDG: Semanas de Gestación.

En este cuadro, se puede observar que más de la mitad de los pacientes eran masculinos 39, siendo el promedio 65%, con respecto al género femenino se presentaron 21 pacientes (35%), la relación hombre-mujer fue de 1.8:1, la edad gestacional promedio fue 34.6 semanas (26-41), la media de la edad al ingreso fueron 13 días y el peso promedio fue de 2,281gr (605-3,850gr). De los recién nacidos estudiados, 28 (46.7%) fueron prematuros y 32 (53.3%) recién nacidos a término.

**Cuadro 2.** Diagnósticos de ingreso en el grupo de recién nacidos a los que se les determinaron niveles séricos de inmunoglobulinas y linfocitos (T y B) en la UCIN del hospital de pediatría del CMN Siglo XXI.

DIAGNÓSTICO	No.	PORCENTAJE (%)
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	35	58.3
MALFORMACION DIGESTIVAS	13	21.7
ALTERACION NEUROLÓGICA	5	8.3
NEUMOPATÍA	3	5
MALFORMACION TORÁCICAS	2	3.3
HEPATOPATÍA	2	3.3
TOTAL	60	100%

**Cuadro 3.** Complicaciones que mostraron los recién nacidos a los que se les determinaron niveles séricos de inmunoglobulinas y linfocitos (T y B) en la UCIN del hospital de pediatría del CMN Siglo XXI.

COMPLICACIÓN	NO.	PORCENTAJE (%)
SEPSIS	34	56.6
FALLA RENAL AGUDA	5	15.6
PERFORACIÓN INTESTINAL	5	15.6
FALLA CARDIACA	3	9.4
ENDOCARDITIS INFECCIOSA	3	9.4
SÍNDROME COLESTÁSICO	3	9.4
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	2	6.3
RETINOPATÍA PLUS	2	6.3
OTRAS	9	28
TOTAL	32	100

**Cuadro 4.** Resultados del estudio inmunológico en el grupo de recién nacidos a los que se les determinaron niveles séricos de inmunoglobulinas y linfocitos (T y B) en la UCIN del hospital de pediatría del CMN siglo XXI (n=60).

	<b>No.</b>		<b>PORCENTAJE</b>	
<b>ESTUDIO NORMAL</b>	23		38.3%	
<b>ESTUDIO ANORMAL</b>	*37		61.7%	
<b>ALTERACIONES ESPECIFICAS (N= 37)</b>				
<b>ALTERACIÓN HUMORAL</b>		IgA	3	65 %
	<b>Total:</b> 39	IgM	10	
		IgG	26	
<b>ALTERACIÓN CELULAR</b>		Linfocitos T	6	26.6%
	<b>Total:</b> 16	Linfocitos B	10	
<b>ALTERACIONES TOTALES ( HUMORAL Y/O CELULAR)*</b>	55		91.6%	

\* Algunos pacientes presentaron más de una alteración (tanto de inmunoglobulinas como de linfocitos)

**Cuadro 5.** Niveles de inmunoglobulinas y linfocitos T y B de los recién nacidos a los que se les determinaron niveles séricos de inmunoglobulinas y linfocitos (N=60)

ANALITO	MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL	VALORES EXTREMOS
IgA	Mediana: 32.030 mg/dl	0-260.9 mg/dl
IgM	Mediana: 24.944 mg/dl	0-192.5 mg/dl
IgG	Mediana:1025.745mg/dl	0-18049.6 mg/dl
Linfocitos B	Mediana: 11.50 %	0-35.9 %
Linfocitos T	Mediana : 68 %	53-84 %

❖ Abreviaturas: IgA:Inmunoglobulina A IgM: Inmunoglobulina M IgG: Inmunoglobulina G DE: Desviación estándar N.A: No aplica ❖ Bibliografía ( 5,11,13 )



**Cuadro 6.** Alteraciones cuantitativas en los niveles de Inmunoglobulinas y Linfocitos T y B de los recién nacidos a los que se les determinaron niveles séricos de inmunoglobulinas y linfocitos en la UCIN del hospital de pediatría del CMN Siglo XXI. (n=60)

ALTERACIÓN	No.	PORCENTAJE
De IgA	Masculino: 2	3.3 %
	Femenino: 1	1.7 %
De IgM	Masculino: 7	11.6 %
	Femenino: 3	5 %
De IgG	Masculino: 15	25 %
	Femenino: 11	18.4 %
De Linfocitos B	Masculino: 6	10 %
	Femenino: 4	6.66 %
De Linfocitos T	Masculino: 3	5 %
	Femenino: 3	5 %
<b>* Probable Inmunodeficiencia Combinada Severa</b>	2	3.3%

\*No es posible determinar una inmunodeficiencia combinada severa dado que es necesario realizar estudios funcionales de los linfocitos, sin embargo 2 pacientes presentaron deficiencia absoluta tanto de inmunoglobulinas como de linfocitos y la sospecha de esta patología es elevada.

**Cuadro 7.** Datos de los pacientes a quienes se realizó determinación sérica de inmunoglobulinas y linfocitos (T y B) en la UCIN del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI y que **fallecieron (n=16)**.

CASOS	SEXO	EDAD AL INGRESO (DIAS)	EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	PESO (gr)	DIAGNÓSTICO DE INGRESO	DIAGNÓSTICO INMUNOLÓGICO	CAUSA DE MUERTE
1	F	1	27	990	Conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica	Disminución de IgG	Sepsis Nosocomial
4	M	8	38	2,760	CIV, CIA,PCA	Disminución de Linfocitos B	Choque Séptico
14	F	5	39	3,580	Gastrosquisis	Disminución de IgG y de Linfocitos B	Choque Séptico
18	M	5	26	2,510	Atresia pulmonar	Normal	Choque Séptico
20	M	6	40	3,100	Atresia tricúspide	Normal	Falla Ventricular
21	M	1	37	2,450	Hemolinfangioma	Normal	Sepsis Grave
24	F	50	30	750	Hipoplasia pulmonar severa	Disminución de IgM y de IgG	Choque Séptico
26	F	1	37	3,050	Doble vía de salida de ventrículo derecho	Ausencia de IgG, IgM, IgA, linfocitos T y B	Falla Ventricular*
27	M	2	35	2,450	Doble vía de salida de ventrículo derecho	Disminución de IgM y de IgG	Choque Cardiogénico
29	M	80	24	650	Hidrocefalia Pos hemorrágica	Disminución de IgG, IgM e IgA	Choque Séptico
32	M	60	31	1,475	Síndrome Colestásico	Ausencia de IgG, IgM, IgA, linfocitos T y B	Choque Séptico
39	M	5	39	3,000	Corazón Univentricular	Disminución de IgG e IgM	Choque Cardiogénico
42	M	6	38	3,100	Tumor Hepático	Disminución de IgG	Choque Hipovolémico
43	M	8	37	2,500	Interrupción del arco aórtico	Disminución de IgM y de IgG	Choque Cardiogénico
45	M	11	37	2,980	Atresia Pulmonar	Disminución de IgG	Choque Cardiogénico
59	F	1	37	3,200	Onfalocele Gigante	Disminución de IgG	Choque Séptico

\*Abreviaturas CIA: Comunicación interauricular, CIV: Comunicación Interventricular, PCA: Conducto Arterioso Permeable con repercusión hemodinámica, IgA: Inmunoglobulina A, IgG: Inmunoglobulina G, IgM: Inmunoglobulina M.

## DISCUSIÓN

La mortalidad en las salas de cuidados intensivos neonatales aun es elevada y se reporta desde el 25 al 50% de acuerdo a la unidad hospitalaria y existen pocos estudios que hablan de la frecuencia de alteraciones inmunológicas en recién nacidos sanos o enfermos prematuros o a término. En distintos trabajos de investigación, es frecuente que la mortalidad tenga etiología multifactorial y uno de los factores insuficientemente reportado pero que pareciera tener alto impacto, es la posibilidad de la presencia de alguna alteración inmunológica agregada.

La determinación de Inmunoglobulinas en pacientes recién nacidos se ha reportado por diversos autores; estos estudios se han realizado en recién nacido sanos como es el caso del estudio realizado por Soria et. al <sup>(13)</sup> en México o Salazar et. al <sup>(1)</sup> en Cuba; también se reportaron niveles de inmunoglobulinas por J. Penagos <sup>(5)</sup>; en la literatura revisada la cifra de inmunoglobulinas fue tomada en todos los estudios al momento del nacimiento y se realizó en el cordón umbilical. No existen estudios de seguimiento de inmunoglobulinas a la semana o en el transcurso del primer mes de vida; nuestra referencia de linfocitos T y B se basó en un estudio que abarcó un grupo de pacientes sanos que van desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad. Estos estudios han permitido la caracterización inmunológica de este grupo etario; sin embargo aún hay un amplio campo por estudiar respecto a la inmunidad en el recién nacido; si bien, es un hecho conocido que las variables inmunológicas pueden variar con la edad, es de crucial importancia contar con un estudio que caracterice a la población de recién nacidos que ingresan a una unidad de cuidados intensivos de tercer nivel.

El objetivo el presente estudio, fue precisamente investigar la presencia de alteraciones inmunológicas en un grupo de pacientes críticamente enfermos que ingresaron al servicio por distintas enfermedades en un período de 3 meses.

El grupo de recién nacidos críticamente enfermos que finalmente constituyó el grupo de estudio tenía diferentes enfermedades como cardiopatía congénita grave en el 58.3%, cifras alta con relación a otras series, pero se explica por sesgo de referencia, ya que la Unidad sede el este estudio, en su sala de UCIN, recibe pacientes principalmente con necesidad de tratamiento

quirúrgico ya sea para cirugía cardiovascular, de tubo digestivo o de neurocirugía. Se estudiaron las complicaciones o comorbilidades detectadas durante el internamiento, y no se encontró un predominio de alguna en especial, excluyendo Sepsis, la cual se presentó en 34 pacientes (56.6%)

Los resultados que se reportan en el presente, difieren a los reportados en nuestro país por el grupo de Soria y de J Penagos, con respecto a los valores medios de inmunoglobulinas, al igual que con el estudio realizado en Cuba.<sup>(1)</sup>

Consideramos que las diferencias encontradas en este estudio son por el tipo de población que se maneja en esta UCIN, que difiere de la población en general en que son pacientes con cardiopatías complejas y otras malformaciones quirúrgicas. En la literatura revisada, fueron pocos los estudios que mostraban los niveles normales de linfocitos T y B en los recién nacidos<sup>(11)</sup>, tomando como referente esa información, se encontraron disminuciones cuantitativas en 16 pacientes (26.6%), este porcentaje no se puede comparar por no encontrar en la literatura revisada, escrutinios semejantes al del presente trabajo.

Destaca el hallazgo de 37 pacientes con alguna alteración inmunológica en un grupo de 60 pacientes (61.6%) lo cual difiere de la literatura revisada referente a las alteraciones inmunológicas, de hecho, llamó la atención la presencia de dos pacientes que presentaron agammaglobulinemia así como ausencia total de linfocitos T y B; ambos con leucopenia, lo cual podría sugerir fuertemente la presencia de una inmunodeficiencia combinada severa, sin embargo no fue posible complementar estudios para realizar el diagnóstico de certeza ya que ambos fallecieron.

Este aparente incremento de la presencia de alteraciones inmunológicas en el grupo de recién nacidos de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, pudiera deberse a las características de esta población, la cual es una población referida de otros hospitales de primer y segundo nivel, de recién nacidos críticamente enfermos, por lo que consideramos que podría existir un sesgo de referencia, ya que la población de esta unidad, no es representativa de la población general.

En el análisis de las defunciones descrita en la cuadro 7, el dato más consistente es que 81% de ellas tenían algún tipo de inmunodeficiencia, factor predominante por encima de otros ya descritos, ya que solo el 37.5% era prematuro y/o con peso bajo, y 62.5% con comorbilidad grave de cardiopatía congénita. En todo caso aunque no parecería ser la variable predictora principal, si sugiere que es la covariable más importante en este grupo.

Con la información recabada en este estudio sugerimos dar seguimiento al presente estudio, realizando uno que contemple un tamaño de muestra mayor de la población para contar con una caracterización inmunológica propia y con base a ella realizar diagnóstico de inmunodeficiencias o alteraciones de la inmunidad; también parece necesario un estudio de seguimiento, en el cual se tomara al mismo paciente un control de inmunoglobulinas al egreso o si es pertinente, durante su hospitalización. Considerando que como se mencionó previamente, el tipo de población que se atiende en esta unidad corresponde a un pequeño pero significativo porcentaje de la población de recién nacidos los cuales ingresan críticamente enfermos y con múltiples comorbilidades y tomando en cuenta la elevada mortalidad relacionada con alteraciones inmunológicas, se puede sugerir tomar una determinación de inmunidad humoral al momento del ingreso para decidir de acuerdo a la evolución del paciente un manejo adecuado al tipo de alteración que pudiese encontrarse. Queda abierta la opción tomar tamiz inmunológico, aunque no generalizado a todos los recién nacido, sino dirigido a los críticamente enfermos.

Cabe mencionar que durante el estudio se perdieron algunas muestras por no encontrarse aptas para el análisis: muestras lipémicas, hemolizadas o insuficientes, así como el hecho de que se determinó un total de 60 pacientes considerando el kit con el que se contaba para la determinación de subpoblaciones linfocitarias. El estudio cuenta con algunas limitaciones tales como: el hecho de que se realizó de manera transversal, por lo que no fue posible dar seguimiento al paciente durante su hospitalización, únicamente se tomó la muestra al ingreso y posteriormente se revisaron de manera retrospectiva las complicaciones y defunciones; podemos considerar como otra limitante la cantidad de pacientes estudiada, ya que por el número de ingresos a la unidad, sería conveniente estudiar una muestra más amplia que fuera significativa para esta población, finalmente el sesgo de referencia ya mencionado previamente pudiera no modificarse.

## CONCLUSIONES

1. La frecuencia de alteraciones inmunológicas fue del 55%.
2. Se diagnosticaron un total de 37 pacientes con alteración inmunológica, ya sea humoral, celular o incluso mixtas.
3. La alteración inmunológica más frecuentemente encontrada fue la deficiencia selectiva de IgG.
4. Los hallazgos de este estudio permiten sugerir o recomendar la realización de un análisis inmunológico a los recién nacidos que ingresan a una unidad de cuidados intensivos de tercer nivel e incluso tamiz inmunológico neonatal dirigido.

## BIBLIOGRAFIA

1. Salazar Torres Lay Dra. MSc., Bequer Mendoza Leticia MSc., Gómez Hernández Tahiry MSc., *et. al.* Niveles de Inmunoglobulinas y Complemento en Recién Nacidos Sanos de Villa Clara, Cuba. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá.* 2012; 3:107-111.
2. Lewis B, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. *In: Infectious diseases of the fetus and newborn*, 5th Ed, Remington JS, Klein JO (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2001. p.25
3. Cébulo-Vazquez Arturo, Ortiz-Ibarra Federico Javier, Arredondo-García José Luis. La respuesta inmune celular del neonato. *PerinatolReprodHum.*2000; 14:88-97.
4. Levy Ofer. Innate Immunity of the Newborn: Basic Mechanisms and Clinical Correlates. *Nature Review/Immunology.* 2007; 7: 379-390.
5. Penagos Paniagua Martín J, Berrón Pérez Renato D, García Cruz María de la Luz *et.al.* El Sistema Inmune del Recién Nacido. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2003; 12(2):63-68.
6. Wynn James L., MD; Levy Ofer MD, Ph. D. Role of Innate Host Defenses in Susceptibility to Early Onset Neonatal Sepsis. *Clin. Perinatol.*2010; 37(2):307-337.
7. Tsujimoto Hironori, Ono Satoshi, Efron Philip A. Role of Toll-Like receptors in the development of Sepsis, *Shock.* 2008; 29(3):315-321.
8. Viemann Dorothee, Dubbel Gabriele, Shleifenbaum Susanne *et. Al.* Expression of Toll-Like Receptors in Neonatal Sepsis. *Pediatric Research.* 2005; 58(4):654-659.
9. Rubin, H., Sorensen R.U., Polmar S.H. Lymphocyte responses to bacterial antigens in human neonates. *CellImmunol.*1981;57:307-15.
10. Chirico Gaetano. Development of the Immune System in Neonates. *J. Arab neonatal Forum.*2005; 2:5-11.
11. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, *et al.* Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112:973-980.
12. Miller K.M., Pittard W.B., Sorensen R.U. Synergistic effect of pokeweed mitogen and *staphylococcus aureus* on in vitro differentiation of B cells from human neonates. *Clin.Exp. Immunol.* 1984; 56:415-25.
13. Soria-Villa R, Reyna-Figueroa J., Lara-Sánchez J., *et. al.* Evaluación de los Valores de inmunoglobulinas y de complemento en una población de recién nacidos sanos mexicanos. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría.*2005; XVIII (73):8-12.
14. Strunk Tobias, Temming Petra, Gembruch Ulrich, *et. al.* Differential Maturation of de Innate Immune Response in Human Fetuses. *Pediatric Research.* 2004; 56(2):219-226.

15. Melville Jacqueline M., Moss Timothy J.M. The immune consequences of preterm birth. *Frontiers in neuroscience*. 2013; 7(79):1-9.
16. Guntiñas Zamora, María Victoria. Inmunodeficiencias en la infancia. *Revista Cubana de Pediatría* [on line] 2003; 75 (4).
17. Arrieta- Bolaños Esteban. Avances recientes en la etiología molecular y tratamiento de la inmunodeficiencia severa combinada (SCID). *Revista Biomedica*. 2010; 21(1):35-46.
18. Wang Mei Baker, MD., Laessig Ronadl H, PHD., Katcher Murray L. MD. Implementing Routine Testing for Sever Combined Immunodeficiency within Wisonsin's Newborn Screening Program. *Public Health Laboratories*. 2010; 2;(125):88-95.
19. Wilson M., Rosen, F.S., Schlossman, S.F. *et al.* Ontogeny of human T and B lymphocytes during stressed and normal gestation: phenotypic analysis of umbilical cord lymphocytes from term and preterm infants. *Clin. Immunol. Allergy*. 1985; 5:253-269.
20. Hotura E., Giapros V., Kostoual. Tracking Changes of Lymphocyte Subsets and Preinflammatory Mediators in Full-term Neonates with Suspected or Documented Infection. *Clinical Immunology*. 2010; 73:250-255.
21. Barrera Ramirez Lourdes Maria, Drago Serrano Ma. Elisa, Pérez Ramos Julia, *et. Al.*, Citometría de flujo: vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*.2004;1:42-55





Instituto Mexicano del Seguro Social Delegación 3 Sur Unidad Médica de Alta  
Especialidad Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI Neonatología

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN  
ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA**

**“PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS RECIÉN NACIDOS QUE INGRESAN A UNA UNIDAD  
DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL”**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Alfredo Ulloa Ricardez/Dr. Héctor Jaime González Cabello.

COLABORADOR: Dr.

INVESTIGADOR ASOCIADO: Dra. Lizet Araceli Aguilar López

SEDE DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO: Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. IMSS

Se le invita a usted y a su Hijo (a) o familiar a participar en este estudio de investigación médica.

Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento bajo información. Siéntase en absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si Ud. desea que su hijo (a) o familiar participen, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento. Al igual que su paciente, más niños serán invitados a participar y ser incluidos en esta investigación.

**JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

No existe en la literatura nacional información acerca del perfil inmunológico (estado en el que se encuentran las defensas del organismo) de los recién nacidos que ingresan a unidades de cuidados intensivos neonatales; a través de este estudio, se pretende conocer cuál es el perfil inmunológico (estado en el que se encuentran las defensas del organismo) de nuestros pacientes al momento de ingreso, con lo cual determinaríamos si existe algún tipo de alteración que pudiese complicar la evolución durante su estancia hospitalaria.

**PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Determinar el perfil inmunológico (estado en el que se encuentran las defensas del organismo) de los recién nacidos que ingresen a la unidad de cuidados intensivos neonatales de CMN Siglo XXI Hospital de Pediatría.

**POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁN LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO**

Los resultados del presente estudio no tendrán ningún beneficio directo para los participantes, sin embargo contribuirá al entendimiento de la inmunidad en el recién nacido (estado en el que se encuentran las defensas del organismo). Ud. no recibirá un pago por la participación de su hijo (a) o familiar en este estudio, ni la realización del mismo implica un gasto alguno para su persona. Sin embargo en caso de que se detecte en las muestras de sangre de su hijo(a), alguna alteración de las defensas, se le informará por escrito y en su caso se le informará también al médico tratante.

**PROCEDIMIENTOS A REALIZAR**

La participación de su paciente, consistirá en que durante la toma de muestras de sangre que se realizará como parte del estudio de su paciente al momento del ingreso, se obtendrá de dicha muestra, la cantidad de 100 microlitros (equivale a una gota aproximadamente), esta cantidad se depositará en un tubo especial (morado) para su evaluación en el laboratorio de análisis clínicos y de inmunología del CMN Siglo XXI Hospital de Pediatría.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

La toma de muestras de sangre que se realizan en los pacientes que se encuentran en el servicio, es un procedimiento que se realiza diariamente en la mayoría de los pacientes; los posibles riesgos que existen son: que el paciente presente un poco de sangrado, el cual se controlará mediante presión directa como en todos los pacientes a los que se les hace una punción para toma de muestras. Ocasionalmente, puede tener una pequeña equimosis (moretón) que se absorberá espontáneamente luego de aplicación de hielo local si fuese necesario.

LIBERTAD DE PARTICIPACIÓN O RETIRO

En caso de que por alguna razón Usted no desee participar o seguir participando en el estudio aún y cuando se haya firmado la presente autorización, podrá solicitar su salida del mismo sin que por esto haya repercusiones en la atención que se le brinda a su paciente.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

No se identificará a su hijo (a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y los datos relacionados con la privacidad de su hijo, se mantendrán en forma confidencial.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIÓN SOBRE EL ESTUDIO: Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación, puede comunicarse de 08:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con la Dra. Lizet Araceli Aguilar López al 5527493449 o con el Dr. Alfredo Ulloa Ricardez de Martes a sábados de las 15 a las 20:00hrs a los teléfonos 56 27 69 00 EXTESIÓN 22478 en el servicio de UCIN ubicado en el 4to. Piso del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores, CP 056725, México D.F. O si lo prefiere al correo electrónico: Lizita1982@hotmail.com.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Se me ha explicado con la claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar estoy de acuerdo en que mi hijo (a) o familiar participe en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE DEL PARTICIPANTE \_\_\_\_\_

NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL \_\_\_\_\_

Nombre y firma del padre/madre o tutor \_\_\_\_\_

Encargado de obtener el Consentimiento Informado (CI)

Le he explicado el estudio de investigación al participante y a sus padres o tutores y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendieron la información descrita en este documento y libremente dan su consentimiento para participar en este estudio de investigación

Nombre y firma de responsable del estudio  
\_\_\_\_\_

TESTIGOS

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRM

**CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

**“PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS RECIÉN NACIDOS QUE INGRESAN A UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL”**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Alfredo Ulloa Ricardez/Dr. Juan Antonio Gimenez Scherer.

INVESTIGADORES ASOCIADOS: Dra. Lizet Araceli Aguilar López

SEDE DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO: Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. IMSS

NOMBRE DEL PARTICIPANTE \_\_\_\_\_

NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL \_\_\_\_\_  
FOLIO \_\_\_\_\_

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del padre/madre o tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

### “PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS RECIÉN NACIDOS QUE INGRESAN A UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL”

Nombre \_\_\_\_\_

No. de Afiliación \_\_\_\_\_ Fecha Ingreso \_\_\_\_\_

Sexo M \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_ Edad gestacional \_\_\_\_\_

Peso al nacer \_\_\_\_\_ Edad al ingreso \_\_\_\_\_

Diagnóstico de Ingreso: \_\_\_\_\_

Hospital de Procedencia \_\_\_\_\_

Niveles de inmunoglobulinas:

IgG \_\_\_\_\_ IgM \_\_\_\_\_

IgA \_\_\_\_\_ IgD \_\_\_\_\_

Cuenta linfocitaria:

Linfocitos T: \_\_\_\_\_

Linfocitos B: \_\_\_\_\_

#### MORBILIDAD

Presentó Sepsis SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ Duración (días) \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Presentó aislamiento SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ Cuál \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Falleció SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Causa \_\_\_\_\_

Otra complicación \_\_\_\_\_

Estancia hospitalaria total en UCIN \_\_\_\_\_ Fecha de

egreso \_\_\_\_\_ Dispositivos empleados:

Cánula orotraqueal SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Catéter venoso central SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Tipo 1. Percutáneo \_\_\_\_\_ 2. Venodisección \_\_\_\_\_ 3. Punción subclavia \_\_\_\_\_

Calibre del catéter \_\_\_\_\_

MEXICO

Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F.-SUR

FECHA 16/12/2014

DR. ALFREDO ULLOA RICARDEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS RECIÉN NACIDOS QUE INGRESAN A UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL" PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS RECIÉN NACIDOS QUE INGRESAN A UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE TERCER NIVEL"**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3603-83

ATENTAMENTE

DR. (A). HERMEILO DE LA CRUZ YÁÑEZ  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL