

J.F.J. Elorza Arizmendi

An Esp Pediatr 1996;44:529-530.

Las actuales mejoras técnicas y asistenciales han permitido aumentar la supervivencia de los grandes prematuros y recién nacidos (RN) extremadamente graves, pero el empleo de técnicas invasivas, la alimentación parenteral (menor flora defensiva y tasas de undecilénico y caprífico) y las largas estancias en las unidades neonatales, han puesto clínicamente de manifiesto los graves estados de inmunodeficiencia que padecen estos RN, como lo demuestran las cada vez más frecuentes sepsis y meningitis a candidas⁽¹⁻³⁾, entre sus infecciones nosocomiales.

El RN, ya de por sí, presenta una inmadurez inmunológica evidente, dependiendo estrechamente de la transferencia y normal funcionamiento del sistema inmunitario materno.

Su inmunidad humoral y celular son deficitarias; de hecho, aunque el timo se halla presente a las 12 semanas de gestación, al nacimiento, el sistema celular presenta una disminución que afecta sobre todo a las subpoblaciones de los T8 supresores y citotóxicos^(4,5). El sistema humoral, limitado por el número y función de los linfocitos B hasta el tercer mes de vida extrauterina⁽⁶⁾, se nutre de las inmunoglobulinas G (IgG) maternas, siendo las IgG totales e IgG-1 un fiel espejo de las encontradas en su madre⁽⁷⁻¹⁰⁾. La tasa de inmunoglobulinas A (IgA) es muy escasa (\pm 10% del adulto) y al igual que las IgG aumentan muy lentamente tras una infección (la IgA aumenta más lentamente que la IgG), en parte por su gran dependencia del sistema inmunitario celular⁽¹¹⁾. La fabricación de inmunoglobulinas M (IgM), aunque precoz y más intensa, puede ser insuficiente.

Los escasos datos existentes sobre los mecanismos inespecíficos de defensa evidencian una menor concentración de los componentes del sistema complemento, cantidad de lisozima e interferones. Su tasa de properdina es de tan sólo el 50% del adulto, a lo que hay que añadir una neutropenia con disfunción de fagocitosis^(6,12-14).

Si a esto añadimos que sus defensas de barrera, tanto en piel (al perder el vérmix y carecer de suficientes glándulas sebáceas), como de mucosas (baja tasa de IgA secretora), y barrera hematocéfálica, son endebles, resulta comprensible la gran prevalencia de infecciones en esta época de la vida.

Todas estas circunstancias se agravan en el prematuro (el paso de las IgG maternas se produce fundamentalmente en el tercer trimestre de la gestación) y el RN extremadamente grave

(por su elevado consumo), convirtiéndose con gran facilidad en un inmunocompetente, en el que las infecciones nosocomiales inciden entre un 20%⁽¹⁵⁾ a un 25%⁽¹⁶⁾.

Hasta ahora, nuestra actuación para con estos niños ha seguido la vertiente curativa, y si bien es verdad que ha obtenido resultados favorables, gracias a una mayor prontitud y mejor y más específico manejo de los fármacos⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, disponemos en la actualidad de preparados de reconstrucción inmunológica, como las inmunoglobulinas intravenosas, que debiéramos emplear como terapia preventiva, para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Es cierto que la utilización del hemoderivado conlleva siempre un riesgo añadido, pero nuestros conocimientos del estado inmunitario del RN justifican su uso. Sus IgM específicas insuficientes y las IgG maternas consumidas serían una indicación clara para realizar esta terapia, no considerando como inconveniente la existencia de tasas bajas de IgA por no deberse a motivos autoinmunes⁽²⁰⁾. Actualmente el riesgo infeccioso de estos preparados se ha minimizado, siendo nulo para la infección VHB y VIH^(21,22). Su efectividad en la sepsis neonatal ha quedado demostrada por diferentes autores⁽²³⁻²⁵⁾. El precio de esta prevención (\pm 7.707 pesetas/vial, utilizando dosis entre 200-400 mg/kg) tampoco es un freno, ya que una estancia/día (datos obtenidos del Sistema de Contabilidad de nuestro Centro) en 1995 tiene un coste de 53.851 pesetas, y cualquier infección nosocomial prolonga en días la estancia hospitalaria, siempre sin tener en cuenta que una infección oportunista suele ser causa de graves secuelas y elevada mortalidad.

Una de las infecciones oportunistas más frecuentes en los últimos años entre nuestros RN son las producidas por candidas, situándose entre el 1,5 y el 4,5% del total de las infecciones de una unidad neonatal de nivel tres, con prevalencia ascendente y afectación neuromeningea en el 50% de los casos⁽²⁶⁾. Los costes que representa el tratamiento de uno de estos casos es, cuando menos de 1.507.828 pesetas (4 semanas de estancia), no tomando en cuenta las posibles lesiones secundarias a la medicación, hoy por hoy difíciles de evaluar, así como tampoco el riesgo indirecto de sobreinfecciones secundarias a su prolongada estancia ni a las posibles secuelas.

Debemos, pues, iniciar y estandarizar el empleo de pautas de reconstrucción inmunológica en nuestras unidades neonatales, sistematizando en quiénes, cuándo y cómo resulta más beneficioso y rentable su empleo. Con ello habremos iniciado un

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario. Universidad de Valencia.

Correspondencia: J.F.J. Elorza Arizmendi.

Duque de Calabria, 6. 46005 Valencia.

camino preventivo necesario para continuar avanzando y progresando terapéuticamente en esta etapa.

Bibliografía

- 1 Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Sáez-Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:516-520.
- 2 Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (< 1500 g) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics* 1989;**83**:101-107.
- 3 Edwards JE. Intensive candida infections. Evolution of a fungal pathogen. *N Engl J Med* 1991;**324**:1060-1062.
- 4 Hayward AR, Kurnick J. Newborn T cell suppression: early appearance, maintenance in culture and lack of growth factor suppression. *J Immunol* 1981;**126**:50-53.
- 5 Baley JE, Schacter BZ. Mechanisms of diminished natural killer cell activity in pregnant women and neonates. *J Immunol* 1985;**134**:3042-3048.
- 6 Remington JD, Klein JO. Infectious disease of the fetus and newborn infants, 3^a edition. Saunders. Philadelphia, 1990.
- 7 Lostal MI, Larrand L, Pérez JM. Subclases de IgG paso transplacentario en el recién nacido a término y su evolución en los tres primeros meses de vida. *An Esp Pediatr* 1993;**36**:503-508.
- 8 Pitcher-Wilmott RW, Hiudocha P, Woods PS. The placental transfer of IgG subclasses in human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1980;**41**:303-308.
- 9 Oxelius VA, Svennigsen NW. Concentraciones de las subclases de IgG en neonatos pretérmino. *Acta Paed Scand* (ed esp) 1984;**1**:653-657.
- 10 González de Dios J, De José MI. Consideraciones clínicas diagnósticas y terapéuticas del déficit de subclases de IgG. *Arch Ped* 1994;**45**:79-90.
- 11 Anderson V, Bird A, Britton S. Cellular mechanisms for restricted immunoglobulin formation in the human neonate. *Eur Immunol* 1980;**10**: 888-894.
- 12 Lewis DB, Wilson CB. Molecular basis of decreased IL4 and IFN-delta production by neonatal T cells. *Pediatrics Research* 1988;**23**:356A.
- 13 Miller ME. Phagocyte function in the neonate Selected aspects. *Pediatrics* 1979;**64**(Suppl):709-716.
- 14 Nelson DL, Kurman CC, Fritz ME, Nicola NA. The production of soluble and cellular interleukine-2 by cord blood mononuclear cells following in vitro activation. *Pediatrics Research* 1986;**20**:136-138.
- 15 Noya E, Baker CJ. Intravenously administered immunoglobulin for premature infants: a time to wait. *J Pediatric* 1989;**6**:969-971.
- 16 Nelson JD. The neonate. En: Hospital acquired infection in Paediatric patient. Donowitz LG (ed). Baltimore, 1988;273-294.
- 17 Kamitsuka MD, Nugent NA, Conrad PD, Swanson TN. Candida albicans brain abscesses in a premature infant treated with amphotericine B, flucytosine and fluconazole. *Ped Infect Dis J* 1995;**14**:329-331.
- 18 Saxe'n H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993;**54**:269-277.
- 19 Johnson DE, Thompson TR, Gree TP, Ferrieri P. Systemic candidiasis in very low-birth weight (< 1500 g). *Pediatrics* 1984;**73**:138-143.
- 20 Cunningham-Rundles C, Wong S, Bjorkander J, Hanson LA. Use of IgA depleted intravenous immunoglobulin in a patient with an anti-IgA antibody. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;**38**:141-149.
- 21 Stiehm RE. Human Gammaglobulins as therapeutic agents. *Adv Pediatr* 1988;**35**:1-72.
- 22 Hassig A. Requisitos de los modernos preparados de inmunoglobulina intravenosa y su uso clínico y seguro. *Triángulo* 1988;**1**:23-32.
- 23 Haque KN, Zaidi MH, Haque SK, Bahakim H, el Hazmi M, el Swailam M. Intravenous immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm and low-birth weight infants. *Pediatr Infect Dis* 1986;**5**:622-625.
- 24 Chirico G, Rondini G, Plebani A, Chiara A, Massa M, Ugazio AG. Intravenous gammaglobulin therapy for profilaxis of infection in high-risk neonates. *J Pediatr* 1987;**3**:347-442.
- 25 Garrote JA, Blanco A. Uso de gammaglobulina intravenosa en el período neonatal. *Acta Ped Esp* 1990;**48**:359-364.
- 26 García E, Izquierdo I, Moreno F, Morcillo F, Alberola A, Gutiérrez A. Candidiasis neuromeningea neonatal, efectividad de la anfotericina B liposomal. *Bol Soc Val Ped* 1995;**15**:151-152.