

# NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS Y COMPLEMENTO EN RECIÉN NACIDOS SANOS DE VILLA CLARA, CUBA

**Dra. MSc. Lay Salazar Torres<sup>a</sup>, MSc. Leticia Bequer Mendoza<sup>b</sup>, MSc. Tahiry Gómez Hernández<sup>c</sup>, Dra. Lutgarda Pérez de Alejo<sup>d</sup>, Dr. MSc. Orlando R. Molina Hernández<sup>e</sup>**

## Resumen

**Objetivos:** Estudiar los niveles de las inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA y las proteínas del complemento C3 y C4 en sangre del cordón umbilical de recién nacidos de la provincia de Villa Clara.

**Material y Método:** Se estudiaron 80 recién nacidos sanos a término con peso adecuado para la edad gestacional procedentes de madres sanas, cuyos embarazos y partos se desarrollaron sin complicaciones ni signos de infección.

**Resultados:** Los valores medios encontrados fueron: en las inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA: 0,155 g/L, 10,656 g/L y 0,051 g/L respectivamente; y en la proteína C3: 0,887 g/L y la C4: 0,127 g/L.

**Conclusiones:** Permitió la caracterización inmunológica de esta población y constituyó un aporte importante para nuestra región.

**Palabras clave:** inmunoglobulinas, complemento, recién nacidos, sangre del cordón umbilical.

## Abstract

**Objectives:** In order to assess immunologic parameters in new born of Villa Clara, IgM, IgG and IgA immunoglobulins and C3 and C4 complement proteins were quantified in umbilical cord blood.

**Material and Method:** 80 full term apparently healthy new born with weight according to the gestational age were studied. They were delivered by healthy mothers whose pregnancies and childbirths were developed without complications or infection signs.

**Results:** The immunoglobulins means values in our environment were 0,155 g/L, 10,656 g/L and 0,051 g/L (to IgM, IgG and IgA respectively); and for proteins C3: 0,887 g/L and C4: 0,127 g/L.

**Conclusions:** The present work allowed this population's immunologic characterization and showed up relevance for our region.

**Key words:** immunoglobulins, complement, new born, umbilical cord blood.

## Introducción

El sistema inmune es la principal barrera que poseemos para protegernos de las infecciones; en el neonato involucra anticuerpos, complemento y granulocitos. Es inmaduro, por lo que puede contribuir a la alta incidencia de infecciones, sin embargo es capaz de reconocer lo propio de lo ajeno e iniciar una respuesta inmune desde su vida fetal.<sup>1,2</sup>

Se conoce que la respuesta inmune humoral del neonato está comprometida. El sistema de complemento proporciona actividad opsonina limitada, debido a que la actividad y los niveles del complemento corresponden solamente el 50 % del adulto y considerablemente más bajos en el prematuro. Además, el recién nacido tiene un número normal o aumentado de linfocitos B pero son no funcionales, o sea, tienen mínima diferenciación celular

- 
- Especialista en Inmunología. Máster en Atención Integral al niño.
  - Licenciada en Ciencias Biológicas. Máster en Bioquímica Clínica.
  - Licenciada en Ciencias Químicas. Máster en Química Analítica.
  - Especialista en Laboratorio Clínico. Jefe Laboratorio Clínico del Hospital Universitario "Arnaldo Milión Castro".
  - Especialista en Neonatología. Máster en Salud Pública. Unidad de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba.

Correspondencia:

Dra. MSc. Lay Salazar Torres. layst@ucm.vcl.sld.cu

plasmática. A pesar de ello se logra un aporte completo de inmunoglobulina G materna a través de la placenta por transporte activo que comienza desde aproximadamente las 32 semanas de gestación. Esto protege generalmente de infecciones al feto, al recién nacido y en los primeros seis meses de vida extrauterina.<sup>2,3</sup>

En el momento del nacimiento la producción específica de anticuerpos es débil para la mayoría de antígenos. La inmunoglobulina M es la única inmunoglobulina que los neonatos sintetizan normalmente; el feto puede producirla en pequeñas cantidades desde aproximadamente los cuatro meses y medio del embarazo. Los niveles de inmunoglobulina G en el feto y en el recién nacido están influidos básicamente por el paso transplacentario de inmunoglobulina G materna; la IgG1 es la subclase que con mayor eficiencia se transporta.<sup>4</sup>

La inmunoglobulina A constituye la primera línea de defensa en la inmunidad de piel y mucosas. Aunque es conocido que ésta se transfiere desde la madre al lactante a través de la secreción láctea y comienza a sintetizarse poco después del nacimiento,<sup>2,3</sup> algunos autores han detectado su presencia en sangre del cordón umbilical (SCU).<sup>4</sup>

Actualmente, se observan con frecuencia recién nacidos que, poco después del nacimiento, comienzan a presentar manifestaciones clínicas atribuibles a una sepsis y existe la dificultad de diferenciar los signos de infección de aquellos producidos por otras enfermedades.<sup>3</sup>

Para poder apreciar el valor diagnóstico de la cantidad de inmunoglobulinas y complemento debe establecerse previamente el nivel que alcanzan en recién nacidos sanos de la misma región. Con este conocimiento es posible contribuir a un mejor diagnóstico y tratamiento de las infecciones neonatales en nuestro medio.

El presente estudio persigue como objetivo cuantificar las inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM y las proteínas del complemento C3 y C4 en recién nacidos sanos de la población de Villa Clara en Cuba en los meses de febrero y marzo del año 2010.

## Material y métodos

A partir de 457 nacimientos a término de neonatos con peso adecuado para su edad gestacional ocurridos durante los meses de febrero y marzo del año 2010 en la sala de partos del Hospital Universitario Gineco-obstétrico "Mariana Grajales" de Santa Clara, se realizó una investigación clínica aplicada en la que se utilizaron 80 muestras de SCU recolectadas al momento del nacimiento teniendo en

cuenta los criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación.

Criterios de inclusión: madres sanas, sin antecedentes patológicos personales como hipertensión arterial, cardiopatías, diabetes mellitus entre otras enfermedades crónicas no transmisibles; el embarazo se consideró normal cuando no se presentaron complicaciones como hipertensión o diabetes gestacional, sepsis, entre otros; y los controles serológicos y de VIH de rutina previos efectuados durante la gestación fueron negativos. Se incluyeron recién nacidos sanos a término con peso adecuado para la edad gestacional (AEG).

Criterios de exclusión: partos que resultaron traumáticos y en los que existió evidencia de enfermedad infecciosa transmisible. Se exceptuaron además las muestras que no se encontraran aptas para el análisis (muestra escasa, hemolizada, lipémica).

En la investigación se respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki<sup>5</sup> y fue aprobada por el Comité de Ética de la institución. Previo a la recolección de sangre del cordón a la madre se le brindó, para la toma de su decisión de contribuir a la investigación, la información acerca de las características e importancia del estudio, la necesidad de obtener información de los registros médicos, la confidencialidad de los datos y la seguridad de tener acceso futuro a información que pueda tener relevancia clínica para ella y su hijo. Finalmente, se le solicitó por escrito su consentimiento.

Para la recolección de las muestras, el cordón umbilical se pinzó precozmente (menos de 35 segundos) a 5,0 cm del ombligo con dos pinzas y a continuación se cortó, iniciándose la recogida de aproximadamente 5 mL de sangre cuando la placenta estaba aún dentro del útero. La posición adecuada y sujeción efectiva del cordón umbilical fueron esenciales para el muestreo con éxito, que consistió en la recolección de sangre mediante el drenaje por gravedad; el cordón fue previamente desinfectado con alcohol y soluciones yodadas.

Las muestras fueron colectadas en tubos secos sin anticoagulante, herméticamente tapados y clasificados con el número de Historia Clínica de la madre.

La cuantificación de las inmunoglobulinas IgM,<sup>6</sup> IgG<sup>7</sup> e IgA<sup>8</sup> y de las proteínas C3<sup>9</sup> y C4<sup>10</sup> del complemento se efectuó a partir de suero en el analizador de química clínica Hitachi del Laboratorio Clínico del Hospital "Arnaldo Milián Castro" con reactivos de calidad analítica procedentes de la firma Futura System SRL - Italia. En la determinación de los cinco parámetros se utilizó un método turbidimétrico

cuantitativo que tiene como principio la aglutinación que ocurre cuando se mezcla el antisuero con las muestras que contienen la proteína objeto de estudio. La aglutinación causa una turbiedad cuya absorbancia es directamente proporcional a la concentración de dicho parámetro. Como control se empleó el reactivo IMT CONTROL específico para tales determinaciones.

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa SPSS 18.0. Se comprobó la normalidad de los datos, se compararon los valores según sexo y se establecieron los niveles séricos para cada uno de los parámetros inmunológicos estudiados.

## Resultados

Se estudiaron los niveles de las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA y las proteínas C3 y C4 del complemento para ambos sexos en 80 recién nacidos sanos (40 de sexo femenino y 40 de sexo masculino) de la región de Villa Clara, Cuba. Los datos recogidos de cada una de las muestras de SCU al momento del parto se muestran en la *tabla 1*.

## Discusión

Es conocido que los parámetros inmunológicos pueden variar con la mayor o menor madurez del neonato y la presencia o ausencia de infección intrauterina.<sup>11</sup> En el presente trabajo se obtuvieron valores mínimos de IgM e IgA y las proteínas del complemento resultaron el 50% de los niveles reportados para el adulto,<sup>11,12</sup> comprobándose la inmadurez del sistema inmune del recién nacido lo que puede incrementar la incidencia y gravedad de las infecciones.

Varios autores han reportado las concentraciones de inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA en SCU de recién nacidos de peso adecuados para la edad gestacional. Por ejemplo, en un estudio realizado en Chile en recién nacidos sanos se reportan valores de IgM entre 0 y 0,30 g/L, con un valor medio de 0,11 g/L.<sup>13</sup> Sin embargo, en una investigación sobre las inmunoglobulinas y el Sistema Complemento en SCU, llevada a cabo en México, los autores refieren un valor para la IgM de 0,18 g/L.<sup>14</sup> En la provincia de Bayamo (Cuba) se realizó un trabajo similar obteniendo como resultado que los niveles de IgM son inferiores a 0,20 g/L.<sup>15</sup> En este estudio el valor medio encontrado (IgM: 0,155 g/L) coincide con lo reportado en Chile, en México y en la provincia oriental de nuestro país.

Interpretada adecuadamente la cuantificación de la IgM constituye un aporte útil en el estudio de los recién nacidos sintomáticos; además, ha sido empleada con éxito como prueba selectiva en la pesquisa precoz de aquellas infecciones perinatales que no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento.

En el caso de la IgG se sabe que los niveles en el feto y en el recién nacido están influidos básicamente por el paso transplacentario de la IgG materna, aunque el feto es capaz de sintetizar su propia inmunoglobulina a partir de la semana 20 aproximadamente. Al revisar la literatura acerca de los valores en SCU de esta inmunoglobulina se encuentra que Yeung,<sup>16</sup> en 1968, reporta que están aproximadamente sobre los 10,0 g/L. En un estudio realizado en México por Soria y colaboradores,<sup>14</sup> donde utilizan criterios de inclusión similares a los del presente trabajo, refieren valores de IgG sobre los 12,6 g/L. Los valores reportados en ambas investigaciones mencionadas presentan analogías con lo hallado en nuestra investigación (IgG: 10,656 g/L).

Por su parte la presencia de IgA en SCU es nula, según refieren varios autores.<sup>11,12,16</sup> En contraste, en la presente investigación se detecta la inmunoglobulina en aproximadamente el 50 % de las muestras estudiadas, pero a muy baja concentración (IgA: 0,051 g/L), coincidiendo con lo descrito por Soria y colaboradores que encontraron 0,088 g/L.<sup>14</sup> Dichos autores justifican la presencia de IgA en el suero por la sensibilidad del método utilizado para obtener la concentración de las inmunoglobulinas; en su caso emplearon un método basado en nefelometría, a diferencia de otros trabajos anteriores donde se cuantifica la inmunoglobulina por inmunodifusión radial.

Es importante aclarar que la inmunodifusión radial simple es un método muy difundido por su sencillez operativa y bajo costo. Sin embargo, presen-

**Tabla 1.** Inmunoglobulinas IgA, IgM e IgG y proteínas del complemento C3 y C4 en sangre del cordón umbilical (Villa Clara, Cuba, 2010)

Parámetro inmunológico	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
IgM	0,155	0,087	0,01	0,34
IgG	10,656	1,716	6,66	13,54
IgA	0,051	0,028	0,00	0,08
C3	0,887	0,204	0,288	1,516
C4	0,127	0,048	0,03	0,25

ta dificultades para su estandarización y requiere tiempos no menores a 24-48 horas para completar el análisis. Los métodos inmunturbidimétricos e inmunonefelométricos, basados en la absorbancia producida por la formación de complejos inmunes entre la sustancia a cuantificar y su anticuerpo específico, presentan ventajas en el tiempo de procesamiento y la posibilidad de automatización así como en precisión. Se han realizado estudios de correlación entre los diferentes métodos que avalan su empleo indistintamente en la determinación de inmunoglobulinas y proteínas del complemento, no obstante actualmente se utiliza mayormente el método inmunturbidimétrico por su sencillez, mayor precisión y factibilidad de implementar en sistemas automatizados.<sup>12,17</sup>

Los niveles de las proteínas del Complemento C3 y C4 han sido también reportados por diferentes autores. Como ejemplo de ello Soria y colaboradores en un estudio realizado en México correspondiente a recién nacidos de término AEG de madres sin patologías, al igual que en el presente trabajo, encontraron valores de 0,33 g/l y 0,102 g/L para C3 y C4 respectivamente.<sup>14</sup> Al comparar estos valores con los reportados en nuestra investigación se observa que en el caso de la proteína C3 (0,887 g/L) los niveles son ligeramente más elevados y para la proteína C4 (0,127) son similares.

Por otra parte, autores como Prabhakar<sup>18</sup> han demostrado que los valores de C3 en el recién nacido son de un 50 a 75% de los del adulto, alcanzándose estos entre los tres y seis meses después del nacimiento. Teniendo en cuenta lo anterior, cuando se compara la media obtenida en el presente estudio con la reportada en publicaciones anteriores por este equipo de investigación<sup>19</sup> para un grupo control de adultos donantes de sangre de la misma localidad y con el mismo método de trabajo, se confirma que efectivamente el valor de C3 en SCU resulta el 67% del obtenido en adultos.

Al confrontar los intervalos obtenidos con los divulgados para niños por los productores de los reactivos utilizados en las determinaciones,<sup>6-10</sup> se observa que son para todos los parámetros evidentemente menores. Esto puede estar dado por el grupo de estudio empleado para determinar los rangos de normalidad, que en este caso es al momento del nacimiento, mientras que los productores italianos utilizan infantes mayores de un año.

Con los valores encontrados se define inmunológicamente a esta población en Villa Clara. Este conocimiento es un instrumento que nos permitirá, en un futuro cercano, acceder a un rápido diagnóstico; tratar precozmente sepsis neonatal congénita, in-

munodeficiencias primarias, edema angioneurótico familiar congénito, entre otras; monitorear las reacciones vacunales no alérgicas; así como trabajar en la prevención y promoción de salud en nuestra población pediátrica. Además es el punto de partida para estudiar cómo se comportan estos parámetros inmunológicos en otros grupos de recién nacidos, como los prematuros y los nacidos con bajo peso para su edad gestacional, lo cual resulta de suma importancia para el programa Materno-Infantil.

## Conclusiones

El presente trabajo permitió obtener la caracterización inmunológica de los recién nacidos sanos de la provincia de Villa Clara a la vez que aportó información que hasta la fecha no existía en esta región del país.

## Bibliografía

1. Rojo Concepción M. Mortalidad del niño en Cuba: Evolución y situación actual. En: *Pediatría I*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p 18-25.
2. Lewis DB, Gern JE, Hill HR, Friedlander SL, La pine TR, Lemanske RF, et al. Inmunología neonatal: Relevancia para el clínico. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* May/June 2006;36:189-204.
3. Valdez MS, Gómez Vasallo A. Recién nacido. Generalidades. Definiciones básicas. En: *Temas de Pediatría*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 115-136.
4. Ashwood ER, GI Knight. Disorders of pregnancy. In: *Tietz. Fundamentals of clinical chemistry*. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 6th edition, Saunders Elsevier, 2008. p 802-824.
5. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Análisis de la 5ª Reforma, aprobada por la Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000 en Edimburgo. En: Fernando Lolas S. Álvaro Quezada S. Editores. *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas*. Chile: Serie Publicaciones; 2003. p.21-34.
6. Futura System S.R.L. Inmunoglobulin M IMT. Quantitative Immunturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.A.S; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgM%20%20%20IM003.pdf>.
7. Futura System S.R.L. Inmunoglobulin G IMT. Quantitative Immunturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.A.S; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgG%20%20%20IM001.pdf>.
8. Futura System S.R.L. Inmunoglobulin A IMT. Quantitative Immunturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.A.S; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgA%20%20%20%20IM002.pdf>.

9. FuturaSystem S.R.L. C3 Complement IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPMScientifica S.A.S; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/C3%20COMPLEMENT%20%20IM004.pdf>.
10. FuturaSystem S.R.L. C4 Complement IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPMScientifica S.A.S; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/C4%20COMPLEMENT%20%20IM005.pdf>.
11. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO, Baker C, et al, editors. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2005. p. 87-210.
12. Kricka LJ. Principles of Immunochemical techniques. In: Tietz. Fundamentals of clinical chemistry. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 6th edition, Saunders Elsevier, 2008. p. 155-170.
13. Lorca J. Determinación de inmunoglobulinas M en 129 recién nacidos normales de Santiago de Chile. *Rev Clin Pediatr* 1991;52:224-6.
14. Soria R, Reyna J, Lara J, Cérbulo A, Ortiz FJ. Evaluación de los valores de inmunoglobulinas y de complemento en una población de recién nacidos mexicanos. *Rev Enfer Inf Ped* 2005;17(73):8-12.
15. Ferrer R, Vázquez A, Fortín T, Ferrándiz S. Niveles de inmunoglobulinas IgA e IgM en recién nacidos y correlación con infección congénita. *Rev Cubana Pediatr* 1998;70(1):11-16.
16. Yeung CY and Hobbs JR. Serum (G globulin levels in normal premature, post-mature, and "small-for-dates" newborn babies. *The Lancet* 1968; 1:1167-70.
17. Azar-de-Aldao N, Moretti E. Cuantificación de inmunoglobulinas: correlación entre dos métodos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 1989;23(4):493-00.
18. Prabhakar P, Singhi S, Sharma A, James O. Inmunoglobulin an C3 levels in maternal and cord blood in Jamaica. *Trop Geogr Med* 1985;37(4):304-8.
19. Béquer Mendoza L, Ramos Collado CA, Castellanos de la Nuez T. Cuantificación de la proteína C3 complemento en un grupo de alcohólicos. *Medicentro* [serie en internet]. 2008 [citado 29 Marz 2008]: 12(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.vcl.sld.cu/sitios/medicentro/paginas%20de%20acceso/Sumario/ano%202008/v12n1a08/identificacion56.htm>