

INMUNOCONGLUTININAS EN PEDIATRIA¹

LUIS RODRÍGUEZ-ENCARNACIÓN,³ VIRGINIA VÁZQUEZ³ Y JESÚS KUMATE^{2,3}

Las immunoconglutininas (IK) séricas presentes en la circulación de 123 embarazadas en trabajo de parto, no fueron transferidas al feto ya que en 117 recién nacidos no se encontró actividad de IK y sólo en 6 casos fueron observados valores a las diluciones de 1:5 y 1:10. La ausencia de IK en los neonatos se explica por ser IgM que no atraviesan la placenta. El estudio longitudinal de 27 casos seguidos desde el nacimiento hasta los dos meses de edad reveló un ascenso progresivo en las concentraciones de IK que, al cabo de 8 semanas, mostraron valores sin diferencia significativa con las de las madres al término del embarazo.

En 34 recién nacidos con un padecimiento infeccioso, hubo 47% con actividad de IK 1:5 vs un 3% en 137 neonatos sin infección. La comparación del nivel de IK en lactantes y preescolares desnutridos y eutróficos, mostró que la desnutrición de tercer grado no se acompaña de actividad disminuida en las IK en relación a niños bien nutridos con edad similar. Los eutróficos infectados revelaron niveles significativamente menores que los desnutridos. La mayor concentración de IgM en los desnutridos puede explicar el aumento de IK y señala otro parámetro inmunitario normal en la desnutrición de tercer grado. (Gac. Méd. Méx. 100: 1269, 1970).

LOS ESTUDIOS sobre las immunoconglutininas (IK) desarrollados desde 1909 con interés variable,¹⁻² recientemente han vuelto a ser motivo de aten-

ción dado el interés por conocer si reflejan un fenómeno autoinmune con la formación de anticuerpos dirigidos contra el complemento (C) y si es así, ¿su acción es benéfica o perjudicial?

Los trabajos de Coombs e Ingram³ han puesto de manifiesto la naturaleza de las IK como anticuerpos útiles en varios ejemplos de la patología infecciosa en animales y su formación en cualquier agresión microbiana vgr., *Lis-*

¹ Trabajo presentado en la sesión conmemorativa del C Aniversario del natalicio de Jules Bordet, celebrado por la Academia Nacional de Medicina en colaboración con el Centro de Investigación y Adiestramiento en Inmunología de la OSP/OMS, el 17 de junio de 1970.

² Académico numerario.

³ Hospital Infantil de México.

teria monocytogenes en conejos, *Trypanosoma brucei* en ratas, o *Salmonella typhimurium* en caballos. La peculiar reactividad de las IK vs el sistema del C preconizada por Streng⁴ desde 1930 y aclarada por Coombs y Lachman,⁵⁻⁶ ha sido motivo para buscar su posible asociación con los fenómenos autoinmunes⁷⁻⁸ presentes en la tiroiditis de Hashimoto, la miastenia gravis, el lupus, o la artritis reumatoide, con la idea de encontrar alguna relación entre los niveles de C, las IK y la actividad clínica de los padecimientos mencionados.

La ocasión del C aniversario del nacimiento de Jules Bordet, nos pareció adecuada para reunir el material recogido en Pediatría con motivo de estudios acerca de la maduración del sistema inmunitario en la etapa del recién nacido, así como en los estados de la desnutrición proteico-calórica combinada o no con episodios infecciosos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 134 mujeres embarazadas que dieron a luz 137 hijos en el Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 2 del Centro Médico Nacional del IMSS. En todos se obtuvo una muestra de suero que fue congelada de inmediato a -70°C hasta el momento de la determinación de IK. En 38 de los neonatos pudo obtenerse una segunda muestra a las 3-4 semanas y en 27 a las 7-8 semanas de edad.

En otro grupo de 34 recién nacidos hubo signos de padecimiento infeccioso con/sin antecedentes de sepsis *in-utero*. Las causas frecuentes fueron ruptura prematura de membranas y amnioititis.

Los cuadros clínicos en los neonatos correspondieron a: onfalitis, bronconeumonía, sepsis y diarrea.

El grupo de lactantes y preescolares en quienes se estudió el factor nutricional estuvo formado por 36 eutróficos, 42 eutróficos infectados y 43 desnutridos de tercer grado, de edad y sexo similares en los tres grupos.

La determinación de las IK se realizó por el método de Coombs¹⁰ y cols., adecuado a las modificaciones de Ingram¹¹ para lograr las condiciones óptimas de la reacción. La remoción de los anticuerpos heterófilos se realizó por absorción de los sueros con volúmenes iguales de eritrocitos de carnero empaquetados; el tiempo de reacción fue de 30 minutos a 37°C .

Los eritrocitos de carnero fueron alexinados con suero de caballo y la conglutinina (K) se obtuvo del suero bovino; ambos productos fueron obtenidos de una fuente local (rastros municipales).

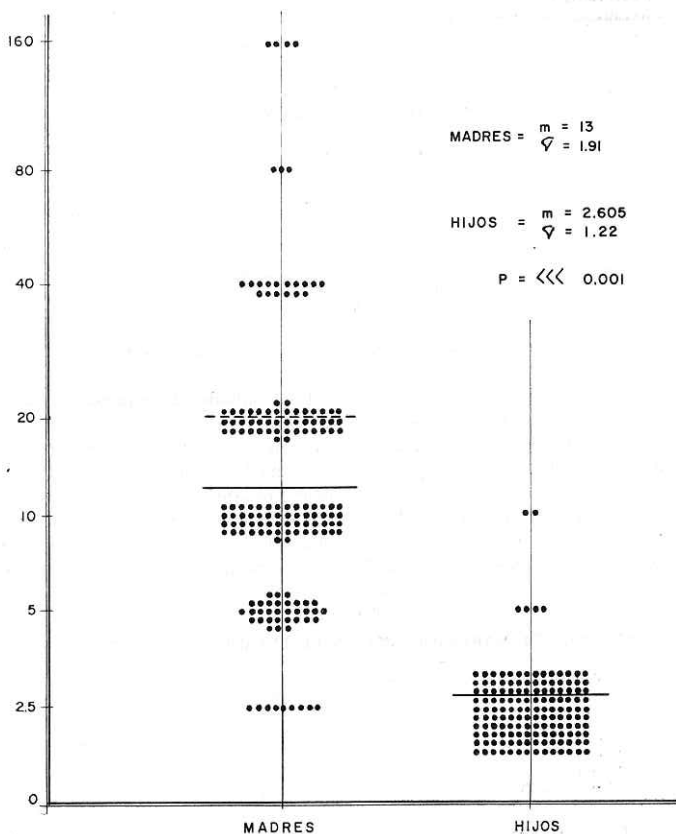
La clasificación del estado nutricional de los lactantes y pre-escolares se realizó según el criterio de Gómez.¹²

Las medias geométricas y sus desviaciones estándar fueron calculadas según Schrek y Lipson.¹³ La comparación por el método de variancia se hizo de acuerdo a Batson¹⁴ y la prueba de "*t*" según las recomendaciones de Croxton.¹⁵

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la comparación entre los niveles de IK en la circulación materna y las de sangre del cordón, se expresan en la figura 1. La escala en las ordenadas es logarítmica y los valores negativos se consideraron co-

TITULOS DE INMUNOCONGLUTININA EN MADRES E HIJOS



mo 2.5 ya que la primera dilución utilizada fue 1:5.

La evolución de los niveles de IK desde el nacimiento hasta el segundo mes de vida, se presenta en la figura 2. El análisis de variancia para evaluar las diferencias en los tres grupos está expuesto en la tabla 1.

Los resultados del análisis de variancia en las diferentes combinaciones se presentan en la tabla 2.

La comparación entre la actividad de IK al nacimiento en neonatos infectados y sanos, informa que $t = 4.14$ con $p < 0.001$. La representación correspondiente está en la figura 4.

TABLA 1
ANÁLISIS DE VARIANCIA PARA VARIAS EDADES

Fuente de variación	Grados de libertad	F	p
Entre grupos	2	84.1	<0.001
RN ₁ y RN ₂	1	52.8	<0.001
RN ₂ y L ₁	1	19.8	<0.001
RN ₁ y L ₁	1	135.6	<0.001

RN₁ = recién nacidos (sangre del cordón umbilical)

RN₂ = recién nacidos de 3-4 semanas

L₁ = lactantes de 7-8 semanas.

La comparación de las medias geométricas de las embarazadas al término y los lactantes de 7-8 semanas, informa que $t = 1.78$ y $p > 0.05$, en base a los valores de 13 ± 1.91 para las madres y 9.3 ± 2.58 para los lactantes.

La comparación de las IK séricas en lactantes y pre-escolares desnutridos y eutróficos infectados así como eutróficos no-infectados, se exhibe en la figura 3.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio de niveles de IK en madres e hijos señalan que, en condiciones normales, el feto *in utero* no las produce, ya que 131/137 fueron negativos (96%) a diluciones de 1:5 y los 6 positivos, cuatro mostraron títulos de 1:5 y dos 1:10; la razón probable estriba en la naturaleza de las

TABLA 2
ANÁLISIS DE VARIANCIA SEGUN EL ESTADO DE NUTRICION

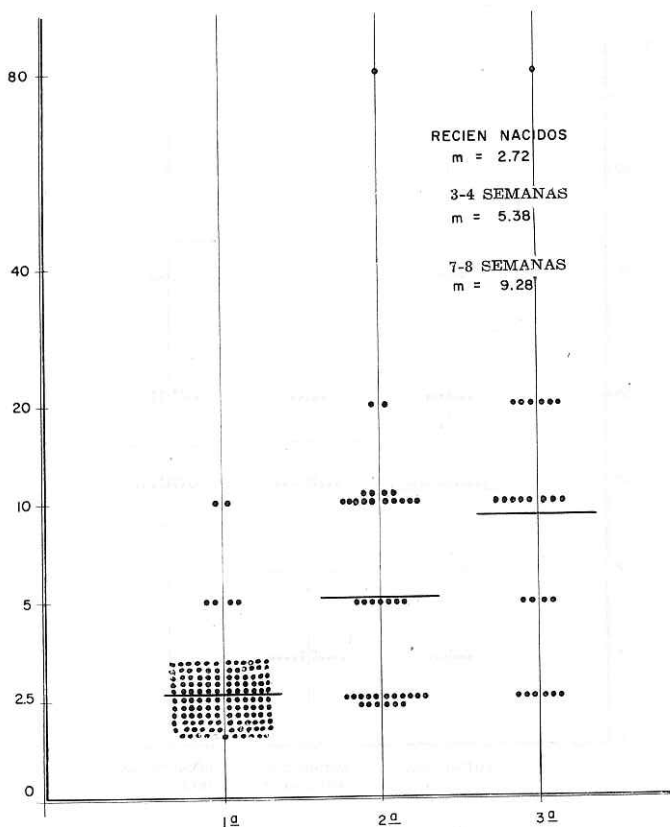
Fuente de variación	Grados de libertad	F	p
Entre grupos	2	8.7	<0.01
E y E ₁	1	4.6	<0.05
E y D ₁	1	3.4	>0.05
E ₁ y D ₁	1	17.3	<0.001
(E y E ₁) y D ₁	1	12.8	<0.001
(E ₁ y D ₁) y E	1	0.005	>0.9

E = eutróficos

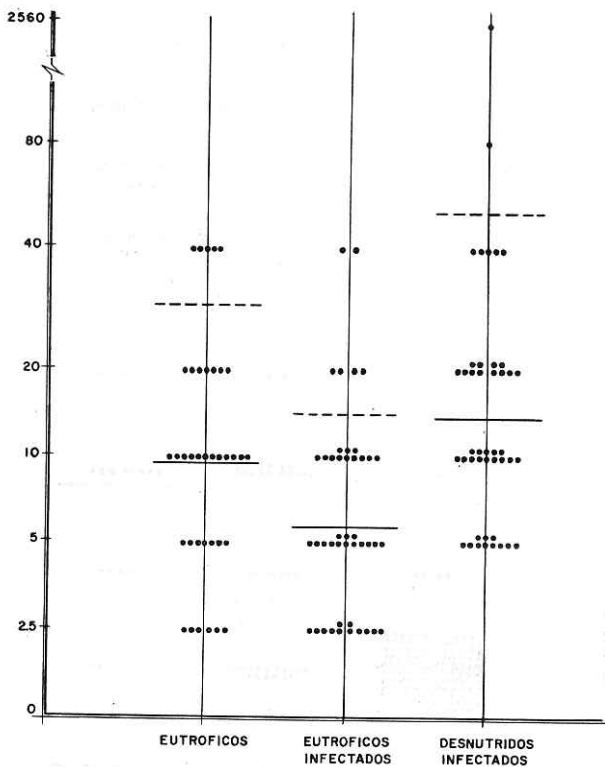
E₁ = eutróficos infectados

D₁ = desnutridos de tercer grado.

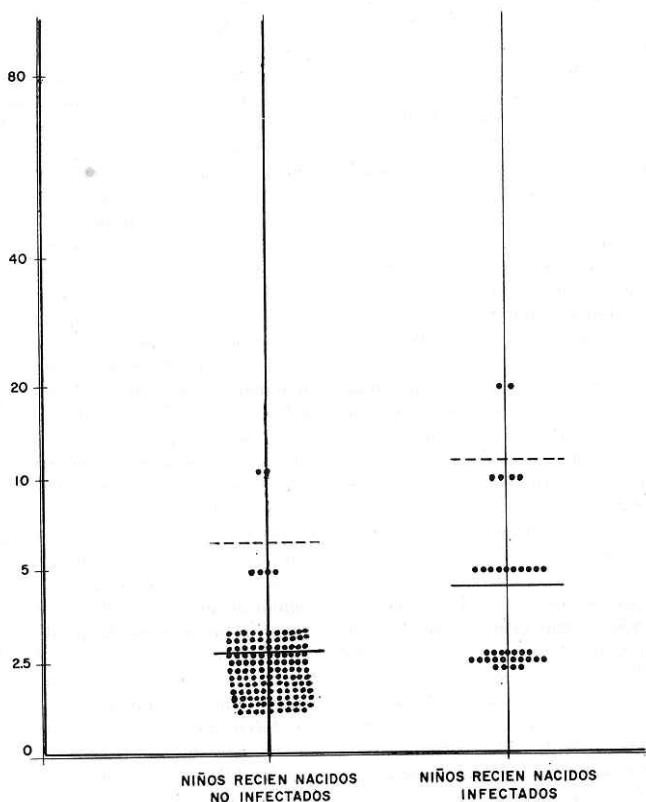
INMUNOCONGLUTININAS EN RECIEN NACIDOS Y A DIFERENTES EDADES EN DIAS



**NIVELES DE INMUNOCONGLUTININA EN NIÑOS INFECTADOS Y NO
INFECTADOS TENIENDO DIFERENTE ESTADO NUTRICIONAL**



NIVELES DE INMUNOCONGLUTININAS EN NIÑOS
RECIEN NACIDOS INFECTADOS AL NACER
Y NO INFECTADOS



IK, que se han identificado como IgM que no atraviesan la placenta. En el caso de los 34 recién nacidos en los que se hizo el diagnóstico de un cuadro infeccioso, los niveles de IK fueron significativamente más elevados que en los neonatos no-infectados. El porcentaje de negativos en el grupo con infección fue de 53% y la media geométrica llegó a 4.08 vs 2.61 en los normales; el hallazgo es congruente con la capacidad del feto¹⁸⁻¹⁹ para producir IgM cuando ocurre una infección *in utero*.

La evolución de los valores de IK sérica en las primeras ocho semanas, enseña que en dicho lapso se elevan los títulos hasta el grado que la media geométrica a los dos meses, no difiere significativamente de la encontrada en las embarazadas a término. Puede sugerirse que las experiencias inmunológicas en los dos primeros meses, i.e.: la colonización de los tractos intestinal y respiratorio, de la piel, de las mucosas así como las infecciones y sensibilizaciones ocurridas en ese período sean suficientes para producir IK en niveles un poco menores que los observados en adultos.

Conviene señalar que aun cuando no hay diferencias significativas entre ambas medias los lactantes a los dos meses de edad exhiben un mayor número de reactores negativos 6/27 (22.2%) que en el grupo de las mujeres embarazadas 9/34 (6.7%); esta observación es concordante con la conocida inmadurez²⁰ del sistema inmunológico en los primeros meses de la vida, objetivo por el menor número de células plasmáticas, niveles disminuidos de anticuerpos ante estímulos antigénicos, comparativamente a edades posteriores, y menor intensi-

dad en las reacciones de inmunidad mediadas por células.

La exploración realizada en lactantes y preescolares desnutridos muestra que la actividad de las IK no es diferente en la desnutrición de tercer grado en niños eutróficos de edad similar. Dado que la IK se considera un anticuerpo, en especial una IgM vs. complejos antígeno-anticuerpo que han fijado C hasta la fase C1-3, no es de extrañar que un desnutrido de tercer grado exhiba niveles normales o ligeramente elevados en IgM, ya que la concentración de esta Ig es normal o está aumentada en la desnutrición avanzada.²¹⁻²² El que en la mayoría de los casos de inmunizaciones en desnutridos se encuentren respuestas subnormales de anticuerpos, no es completamente extrapolable a lo encontrado con las IK, en donde se trata de una autoestimulación con determinantes antigénicos de su propio C3, por lo que la respuesta inmunológica puede adoptar un curso diferente al de una vacunación con antígenos microbianos, completamente extraños al organismo humano.

Los niveles disminuidos en IK de los eutróficos infectados, exhiben una dispersión grande y sin embargo, difieren significativamente en defecto, de las IK presentes tanto en los desnutridos infectados como en los eutróficos. Un hallazgo en escolares con fiebre tifoidea,²³ reveló que los enfermos desnutridos producen mayor cantidad de anticuerpos incompletos que los eutróficos. Ya que las IgM son más eficientes²⁴ como anticuerpos aglutinantes que las IgG, pudiera considerarse que la menor actividad de IK en los eutróficos, sea un

reflejo de su respuesta inmunológica menos vigorosa en IgM que la correspondiente a los desnutridos de tercer grado.

REFERENCIAS

1. Bordet, J. y Streng, O.: *Les phénomènes d'adsorption et la congutinine du sérum du boeuf*. Zbl. Bakt. (Orig.). 49: 260, 1909.
2. Coombs, R. R. A.; Coombs, A. M. e Ingram, D. G.: *The Serology of Conglutination and its Relation to Disease*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1961.
3. Ingram, D. G.; Barber, H.; McLean, D. M.; Soltys, M. A. y Coombs, R. R. A.: *The congutination phenomenon. XII. Immuncongutinin in experimental infections of laboratory animals*. Immunology 2: 268, 1959.
4. Streng, O.: *Immunokongutinin-Antikomplement*. Acta path. microbiol. Scand. Supl. III. 20: 411, 1930.
5. Coombs, R. R. A.; Blomfield, A. M. y Roberts, G. F.: *The congutination phenomenon. VII. A study of the interaction of complement components and congutinin in the process of congutination*. J. Hyg., Camb. 48: 484, 1950.
6. Lachman, P. J.: *Congutinin and Immuncongutinin*. New York, Academic Press, 1967. Vol. 6. p. 480.
7. Bienenstock, J. y Bloch, K. J.: *Immuncongutinin in various rheumatic diseases and certain diseases suspected of an autoimmune pathogenesis*. Arthr. & Rheum. 10: 187, 1967.
8. Ngu, J. L. y Soothill, J. F.: *Immuncongutinin and complement in children with acute nephritis*. Clin. Exp. Immunol. 5: 557, 1969.
9. Ngu, J. L.; Barratt, T. M. y Soothill, J. F.: *Immuncongutinin, serum complement and complement component C3 in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome of children*. Clin. Exp. Immunol. 6: 109, 1970.
10. Marks, J. y Coombs, R. R. A.: *The congutination phenomenon. XI. Immuncongutinin in human sera*. J. Hyg. Camb. 55: 81, 1957.
11. Ingram, D. G.: *The alexination and congutinin reactions*. Immunology. 5: 511, 1962.
12. Gómez, F.: *Desnutrición*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 3: 543, 1947.
13. Schrek, R. y Lipson, H. I.: *Logarithmic frequency distributions*. Hum. Biol. 13: 1, 1941.
14. Batson, H. C.: *An Introduction to Statistics in the Medical Sciences*. Minneapolis, Burgess Publishing Co., 1957.
15. Croxton, F. E.: *Elementary Statistics with applications in Medicine and the Biological Sciences*. New York, Dover Publications Inc., 1953.
16. Gitlin, D.; Rosen, F. S. y Michael, J. G.: *Transient 19-S gamma-globulin deficiency in the newborn infants and its significance*. Pediatrics. 31: 197, 1963.
17. Gitlin, D.; Kumate, J.; Urrusti, J. y Morales, C.: *The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus*. J. Clin. Invest. 43: 1938, 1964.
18. Stiehm, E. R.; Amman, A. J. y Cherry, J. D.: *Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intrauterine infection*. New Eng. J. Med. 275: 971, 1966.
19. Alford, C. A.; Schaefer, J.; Blankenship, W. J.; Straumfjord, J. F. y Casady, G.: *A correlative immunologic, microbiologic and clinical approach to the diagnosis of acute and chronic infections in newborn infants*. New Eng. J. Med. 277: 437, 1967.
20. Kumate, J.: *Immunología neonatal (Competencia inmunológica del recién nacido)*. En: De la Torre, J. A. (Ed.): *Enfermedades del recién nacido. Aspectos básicos*. (2a. ed.). México, La Prensa Médica Mexicana, 1970. p. 206.
21. Kumate, J.: *Observaciones inmunológicas en niños con desnutrición avanzada*. GAC. MÉD. MÉX. 97: 1563, 1967.
22. Najjar, S. S.; Stephan y Asfour, R. Y.: *Serum levels of immunoglobulins in marasmic infants*. Arch. Dis. Child. 44: 120, 1969.
23. Kumate, J.; Benavides, L.; Hikimura, J. y Herrera-Romo, L.: *Respuesta inmunológica en fiebre tifoidea*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.). 19: 17, 1962.
24. Greenbury, C. L.; Moore, D. H. y Nunn, L. A. C.: *Reaction of 7S and 19S components of immune rabbit antiserum with human group A and AB red cells*. Immunology. 6: 421, 1963.