

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

INMUNIDAD EN EL RECIEN NACIDO *

ROBERTO R. KRETSCHMER ‡

El análisis de los mecanismos específicos e inespecíficos de defensa contra las infecciones en el recién nacido humano sugiere que la naturaleza negoció algunas evidentes desventajas inmunológicas transitorias, para asegurar por otra parte el notable beneficio evolutivo de la placentación y la viviparidad.

La respuesta inmune aparece en la escala evolutiva de las especies animales antes que el fenómeno de la viviparidad, que es una forma particularmente eficaz de reproducción. Para lograr la viviparidad es necesario que la madre y el feto establezcan temporalmente un estado de tregua que deje sin efecto una de las funciones centrales de la respuesta inmune: el rechazo de células genéticamente extrañas. El feto posee desde muy temprano en la gestación suficientes antígenos extraños a la madre (antígenos de histocompatibilidad de origen paterno) para que ésta desarrolle una respuesta de transplante y lo rechace como cualquier otro alotransplante. La madre, por su parte, posee igualmente antígenos de histocompatibilidad ausentes en el feto, que podrían inducir en éste una reacción reci-

proca. Es evidente que gracias a la tregua inmunológica el mutuo rechazo no ocurre.¹

La contribución fetal a esta tregua inmunológica es doble. Por una parte el feto provee las membranas placentarias que, sin ser impregnables, logran una separación eficaz de ambos sistemas celulares. Por otra parte, el feto mantiene convenientemente inhibida su respuesta inmune celular y humoral. Como durante el embarazo normal el feto se encuentra virtualmente aislado de agentes nocivos, este silencio inmunológico resulta aceptable. Por otra parte, para garantizar la sobrevivencia del producto —y por ende la sobrevivencia de la especie en cuestión— es igualmente imperativo no sólo que en el momento de nacer la respuesta inmunológica emerja rápidamente de su estado de inhibición, sino además que, mientras se completa este despertar, el recién nacido posea suficiente inmunidad pasiva materna que le permita enfrentarse a la multitud de antígenos potencialmente dañinos que ahora confronta. Este periodo crítico de transición lo resolvió la naturaleza de diversas maneras en distintas especies, no sin incurrir en ocasionales tropiezos como la enfermedad hemolítica del recién nacido.²

En la especie humana el problema se resolvió mediante una compleja estrategia. Parte de esta estrategia consiste en que el recién nacido se encuentra en un estado de relativa inmadurez inmunológica, que con-

* Trabajo de ingreso como miembro correspondiente, leído en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 10 de marzo de 1976.

‡ Michael Reese Medical Center, Pritzker School of Medicine, University of Chicago.

trasta con el temprano y gradual desarrollo de todas las estructuras celulares necesarias para una respuesta inmune desde el primer trimestre del embarazo.³ Estas estructuras son mantenidas *in utero* en latente inactividad, fundamentalmente debido a la cuarentena antigénica conferida por las peculiaridades anatómicas de la placentación, ya que cuando este aislamiento antigénico se interrumpe, como ocurre en ciertas infecciones (sífilis, rubeola, toxoplasmosis, etc.), el aparato inmunológico despierta y se activa. Esta activación puede ser particularmente intensa, a pesar de lo cual pocas veces se traduce en beneficio para el sujeto.⁴

Aunque la respuesta inmunológica es capaz de despertar rápidamente en el momento del nacimiento, es evidente que, como resultado de la indolencia observada durante el embarazo, carece al nacer de experiencia o memoria, y por lo mismo, es incapaz de generar anticuerpos en forma rápida y expedita como sería típico de una respuesta secundaria o anamnésica. Este periodo neonatal de desamparo inmune lo resolvió la naturaleza mediante una dote de inmunidad pasiva materna, suficiente para proteger al recién nacido, al menos durante los precarios meses iniciales de la vida extrauterina. La dote se adquiere a través de las rutas biológicas que comunican a la madre y al producto: primero la placenta y luego la glándula mamaria. El grado con que se utiliza una u otra rutas para la adquisición de la dote inmunológica varía notablemente de acuerdo con el tipo anatómico de placenta. En la especie humana, lo mismo que en otras especies con placentas hemocoriales, los anticuerpos son adquiridos mediante un mecanismo activo de transporte placentario que al final del embarazo opera inclusive en contra de un gradiente de concentración, dando como resultado niveles de inmunoglobulina G superiores en el lado fetal. Las demás inmunoglobulinas, IgM, IgA, IgD e IgE no cruzan la barrera placentaria.⁵

El calostro y la leche materna contienen gran cantidad de inmunoglobulina, especialmente de la clase IgA.⁶ En la especie humana, sin embargo, estas inmunoglobulinas no son absorbidas en el aparato intestinal, y por lo tanto, tampoco pasan a la circulación. No obstante, su efecto protector local es indiscutible, lo que invalida el concepto de que la lactancia no tiene

beneficio inmunológico para el producto.⁷ Así, se puede legítimamente hablar de una dotación de IgA secretora a su producto.

La batalla contra las infecciones no se libra con anticuerpos solamente, sino con un ejército perfectamente orquestado de factores específicos e inespecíficos. Por ello resulta conveniente analizar el estado de las defensas del recién nacido en el marco de los cuatro niveles básicos propuestos por Johnston y Janeway⁸ (cuadro 1). De antemano puede señalarse que el recién nacido presenta deficiencias en cada uno de esos niveles.

Barreras anatomofuncionales

Las barreras anatomofuncionales constituyen una formidable defensa contra las incursiones de agentes infecciosos. Su análisis sería muy complejo y ajeno a los objetivos de este trabajo, habida cuenta que no constituyen propiamente fenómenos inmunológicos. Es legítimo, sin embargo, incluir en este nivel la inmunidad secretora aportada por IgA. La función de esta inmunoglobulina en las secreciones externas no es la de intensificar la inflamación y la fagocitosis, para lo cual no está ni siquiera mayormente capacitada, sino el evitar el contacto o la adherencia de los microorganismos a las paredes mucosas.⁹ La piel y las mucosas en el recién nacido ofrecen definitivamente menos resistencia a la invasión por agentes nocivos que en los niños mayores; éste podría ser, si no el único, el primer motivo por el que los recién nacidos humanos suelen infectarse sistémicamente con bacterias gramnegativas de origen entérico.¹⁰

Fagocitosis

El mecanismo de la fagocitosis es filogenéticamente arcaico. Su aparición ocurre mucho antes que la respuesta inmune y el complemento.¹¹ De hecho, puede considerarse que la función primordial de estas últimas no es sino la de amplificar y modular la inflamación y la fagocitosis.

Si hacemos objeto de nuestro análisis al elemento fagocítico más vigoroso del organismo, el polimorfonuclear neutrófilo, puede asentarse que el recién nacido nace con número y formas más que adecuados de esta estirpe celular. Para funcionar debidamente estas células fagocíticas deben ser capaces de migrar deliberadamente a los sitios de peligro inmediato. Esta función, denominada quimiotaxis, es doblemente anormal en el recién nacido.¹² No sólo es el polimorfonuclear neutrófilo neonatal indolente en su respuesta quimiotáctica a señales normales, sino que, por añadidura, el suero del recién nacido genera sólo

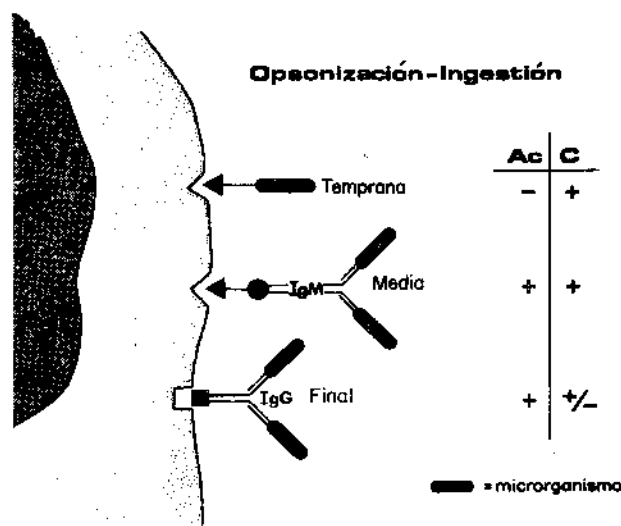
Cuadro 1 Niveles de defensa

1. Barreras anatomofuncionales
2. Fagocitosis
3. Factores humores
 - a) Inmunoglobulinas
 - b) Complemento
 - c) Otros
4. Factores celulares
 - a) Inmunidad celular

pobres señales quimiotácticas, probablemente como resultado de las deficiencias en el sistema complementario que se mencionarán más adelante. El siguiente paso necesario en la fagocitosis —de hecho hay quien reserva este término para estas precisas funciones—, lo constituye el contacto con el material extraño y su incorporación al interior de la célula. Si bien es posible ingerir partículas inertes como carbón o látex en ausencia de suero, la ingestión de la mayoría de las bacterias requiere de la participación de factores séricos específicos e inespecíficos denominados opsoninas.

El poder opsonico del suero lo representan primordialmente los anticuerpos (inmunoglobulinas) y el complemento. Baehner¹³ ha propuesto un útil esquema de tres niveles cronoespaciales de opsonización (fig. 1). El recién nacido normal, deficiente como es en complemento,¹⁴ inclusive en sus factores properdínicos capaces de activar el sistema en ausencia de anticuerpos, utiliza subóptimamente el primer nivel de opsonización. El segundo nivel lo constituyen los anticuerpos de la clase IgM que necesariamente requieren del complemento para actuar como opsoninas, ya que los fagocitos humanos carecen de receptores para la porción Fc de la IgM.¹⁵ El recién nacido normal nace prácticamente sin IgM, y aunque ésta es la primera inmunoglobulina en iniciar su síntesis postnatal, las invasiones bacterianas suelen progresar considerablemente más rápido. Además, como el complemento es deficiente en el recién nacido, también este segundo nivel opsonico es inadecuadamente utilizado. El tercer nivel de opsonización, representado por anticuerpos de la clase IgG, puede funcionar en ausencia de complemento, ya que existen receptores apropiados para la porción Fc de la IgG en las células fagocíticas.¹⁶ Sin embargo, también este nivel funciona más eficazmente si interviene el complemento, por lo que tampoco el tercer nivel de opsonización es utilizado en toda su amplitud en el recién nacido. Debe señalarse que si bien analizada globalmente la opsonización neonatal es anormal, la situación real para cada estirpe de microorganismos puede ser diferente e inclusive alcanzar niveles normales, ya que los requerimientos opsoninicos varían notablemente de bacteria a bacteria.¹⁶

Una vez interiorizado el material extraño y formado el fagosoma, los procesos digestivos intracelulares del recién nacido ocurren en forma comparable a los de células adultas.¹⁷ En otras palabras, los fenómenos no oxidativos (proteínas catiónicas, etc.), y los oxidativos que resultan de la activación metabólica de la ruta de los monofosfatos de hexosa y la subsecuente generación de peróxido de hidrógeno, superóxido y otras formas de oxígeno reducido, así como la mieloperoxidasa, deben ser comparables a lo que ocurre en células



1 Los tres niveles cronoespaciales de opsonización. Ac = anticuerpo, ■ = Fc de IgG, ● = Fc de IgM, C = complemento, ◀ = C3b.

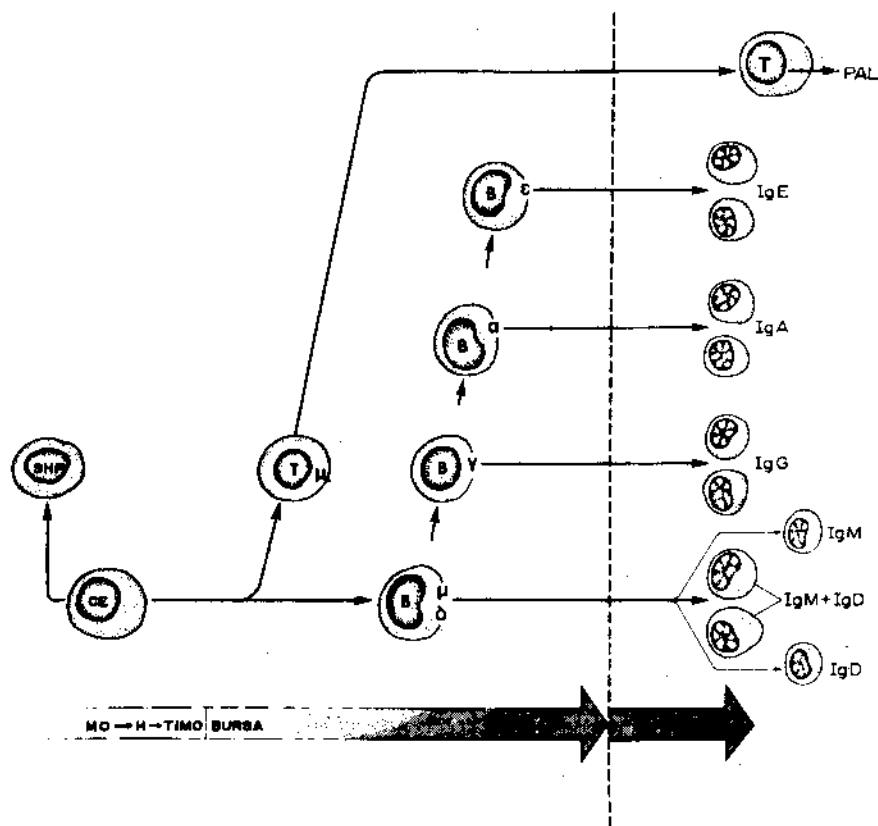
adultas.¹⁸ Existen algunas excepciones al concepto de que la capacidad bactericida neonatal es normal, sobre todo en relación a estafilococos.¹⁹

Factores humorales

Los factores humorales han recibido más atención que otros en el estudio de la ontogénesis inmunológica del recién nacido. Esto, a pesar de que los factores humorales —anticuerpos y complemento— constituyen progresos filogenéticos relativamente recientes, orientados a modular fenómenos arcaicos, más que a actuar por sí mismos.

Las estructuras capaces de sintetizar Ig aparecen muy temprano en la gestación. Los primeros linfocitos con IgM y posiblemente IgD en sus membranas aparecen en el hígado alrededor de la décima semana de la gestación, y su origen previo puede remitirse a la médula ósea.²⁰ Poco después hace su aparición el resto de los precursores de la estirpe B de los linfocitos, ostentando las demás Ig en sus membranas, y los últimos en aparecer son aquellos que llevan IgA. La síntesis y secreción de estas Ig es mínima en condiciones normales y de hecho sólo se encuentran trazas de ellas en el suero fetal. Este silencio funcional se debe principalmente al aislamiento de estímulos antígenicos. Al nacer, el número de linfocitos de estirpe B en la circulación es normal en términos absolutos,²¹ y es sorprendente el alto número de células poseedoras de doble marca IgD-IgM²² (fig. 2).

La placenta hemocorial de la especie humana realiza la transferencia de IgG materna hacia el feto en forma activa,²³ sobre todo en el último trimestre del embarazo



2 Esquema de la maduración del sistema inmune.

CE = célula estaminal
 SHP = sistema hemopoyético
 MO = médula ósea
 H = hígado
 T = linfocito T' (con IgM monomérico en etapa inicial)
 B = linfocito B
 sAg = sin antígeno
 cAg = con antígeno
 PAL = productos de la activación de los linfocitos (linfocinas)

y sin preferencias entre las cuatro subclases de IgG.²⁴ La importancia de esta dote materna en el periodo neonatal ya fue señalada, pero queda por resaltar que la gradual desaparición de esta inmunidad pasiva afecta en forma diferente a distintos anticuerpos. Así, la inmunidad contra *Bordetella pertussis* dura escasamente uno a dos meses, mientras que la inmunidad contra el sarampión persiste por cerca de un año.¹⁰

Las otras inmunoglobulinas no atraviesan la placenta. El producto, al no recibir dotación materna de IgM, queda en clara desventaja. El alto peso molecular de la IgM probablemente haga imposible cualquier intento de transferencia pasiva que no sea acompañada del paso de muchas otras proteínas con el consecuente asalto antigénico del feto. La síntesis de IgM e IgA en el periodo postnatal comienza casi de inmediato. Esto se realiza, en el caso de la IgA, en las secreciones externas, donde además realiza su papel biológico.⁹ Los niveles de inmunoglobulinas en el niño resultan de la desaparición gradual de las moléculas maternas, la síntesis de las propias y la rápida expansión de los espacios biológicos que las contienen. Paralelamente a la síntesis de las propias Ig hacen su aparición las estructuras terminales asociadas con la respuesta inmune humoral o sistema linfocítico B: centros germinativos y células plasmáticas.

Ninguno de los componentes del complemento parece atravesar la placenta.²⁵ Los niveles séricos de estos componentes, inclusive los responsables de la vía alterna o properdínica, fluctúan, en el cordón umbilical, entre 50-80 por ciento de los valores adultos normales.²⁶ Estas moléculas son sintetizadas por el feto desde el primer trimestre del embarazo, principalmente en hepatocitos y macrófagos.²⁷ Las consecuencias de estos niveles subóptimos de complemento sobre la quimiotaxis y la fagocitosis fue señalada anteriormente.

Factores celulares

La inmunidad celular se ha visto menos favorecida en los estudios de la ontogénesis del aparato inmunológico. Esta forma de respuesta inmune se pone de manifiesto clásicamente por medio de reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada. A pesar de lo crudo de estas pruebas, representan la integración biológica del sinnúmero de factores que determinan la expresión de la inmunidad celular. Las numerosas pruebas equivalentes *in vitro* son susceptibles de elaboración cuantificación, pero indudablemente sacan de contexto biológico al factor estudiado.²⁸ La hipersensibilidad retardada cutánea se encuentra en déficit,

pero no ausente, en el recién nacido humano normal.²⁹ Esta deficiencia se debe probablemente a la existencia de factores inhibidores, puesto que la transferencia pasiva de linfocitos sensibilizados de recién nacido a receptores adultos vírgenes al antígeno, resulta en pruebas cutáneas normales.³⁰ Inversamente, la transferencia pasiva de linfocitos adultos sensibles, a receptores recién nacidos se traduce en pruebas cutáneas muy débiles.³¹ La anormalidad de la inmunidad celular en el recién nacido contrasta con el número normal de linfocitos de estirpe *T* presentes en la sangre del cordón umbilical,²¹ pero es consecuente con las anomalías de sus funciones *in vitro*.³²

Al igual que las células de estirpe *B*, las de estirpe *T*, es decir, las involucradas en la inmunidad celular, aparecen muy temprano en la gestación. De hecho, la más temprana evidencia de función inmunológica alguna es la capacidad de responder en cultivos mixtos de linfocitos *in vitro* por parte de células presentes en el hígado a las 7.5 semanas de la gestación.³³ Esta capacidad ancestral de las células *T* antecede a la aparición de la capacidad de responder a mitógenos o a la presencia de receptores específicos en su superficie, cosa que ocurre en el timo alrededor de la décima a la decimoprimeras semanas de la gestación³⁴ (fig. 2).

El estado de inercia en que se encuentran los elementos de la inmunidad celular en el feto resulta, como en el caso de las células *B*, fundamentalmente de su aislamiento de estímulos antigénicos. Esta inercia es afortunada para la viviparidad, ya que la inmunidad celular es la principal actora en el rechazo de los alotrasplantes. Las estructuras placentarias y endometriales son las primariamente responsables de esta tolerancia que parece violar algunos principios básicos de la respuesta inmunológica.³⁵ Es muy probable que el feto contribuya adicionalmente a la tregua inmunológica mediante un estado de deliberada inhibición relativa de sus funciones inmunológicas celulares.

La inmunidad celular desempeña un papel crucial en la defensa contra infecciones virales, por hongos y por ciertos parásitos. Cuando estos agentes logran invadir el feto, los efectos pueden ser devastadores, precisamente por la relativa indolencia de la inmunidad celular.⁴ Al igual que la inmunidad humoral, la celular despierta si es visitada por antígenos en su santuario gestacional, e igual que aquella, su respuesta redundante, en estas condiciones, en poco beneficio para el feto.³⁶

Repetidamente se ha invocado la existencia de transferencia pasiva de inmunidad celular materna al producto, similar a lo que ocurre con la IgG, ya que algunos recién nacidos presentan transitoriamente reacciones cutáneas concordantes con las presentes en la madre, sin evidencia de contacto previo con el anti-

geno en cuestión.³⁷ Esta observación ha sido interpretada en función de transferencia placentaria de células o partículas subcelulares de información específica, reminiscentes del factor de transferencia,³⁸ o a través de transferencia vía calostro, el cual es excepcionalmente rico en linfocitos, los cuales podrían alojarse en la mucosa intestinal del recién nacido y desde allí beneficiar al niño sin provocar una reacción injerto contra huésped.³⁹

Deliberadamente se ha dejado para el final el caso de los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos). Estas células derivan de la misma célula estaminal de la que emanan los elementos linfocitos *B* y *T*, pero su desprendimiento de la línea de maduración es evidentemente a otro nivel.⁴⁰ Los monocitos y sus descendientes llevan a cabo funciones importantes en la respuesta inmunológica.⁴¹ En el brazo aferente procesan antígenos para su subsecuente interacción con los linfocitos *T* y *B*. Es posible que el silencio inmunológico que impera en el feto resulte de una deliberada fiscalización de antígenos por parte de los monocitos durante este periodo. En el brazo eferente los fagocitos mononucleares responden a estímulos quimiotácticos y opsonicos generados por el suero, pero sobre todo a señales químicas elaboradas por los linfocitos y que se conocen con el nombre de linfocinas. Así, los monocitos y sus descendientes se constituyen en las células primordiales de la inflamación provocada por fenómenos de inmunidad celular.

Las capacidades funcionales de los monocitos del recién nacido humano comienzan a ser estudiadas. Su capacidad fagocítica y bactericida parece ser normal aun en niveles de factores séricos que resultan subóptimos para los polimorfonucleares neutrófilos.⁴² Por otra parte, su respuesta quimiotáctica a factores séricos y linfocinas es anormal, en el último caso debido a la posible existencia de factores inhibidores.⁴³ La débil respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada en el recién nacido podría deberse a estos factores inhibidores, lo que corrobora con la lenta aparición de elementos mononucleares en la cámara de Rebuck en el recién nacido.⁴⁴

El doctor Roberto Kretschmer ha sido admitido en la Academia Nacional de Medicina como socio correspondiente extranjero, porque vive actualmente en la ciudad de Chicago, Ill., E.U.A. No obstante, se trata de un ciudadano mexicano que estudió en la U.N.A.M. y obtuvo, con mención honorífica, el título de médico cirujano en 1963, después de presentar una tesis intitulada "Aspectos inmunológicos en el rechazo de homotrasplantes".

Realizó estudios de postgrado durante cuatro años y medio en la Universidad de Tubinga, Alemania, y en la Escuela de Medicina de Harvard, donde además de hacer internado y residencia completa de pediatría, trabajó en el laboratorio de inmunología. Al terminar su residencia en pediatría pasó

el examen del *Board* de la especialidad en los Estados Unidos de América.

A su regreso a México se incorporó al Departamento de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social, donde trabajó tiempo completo durante 6 años en calidad de Jefe del Laboratorio de Inmunología. Después fue invitado a la Universidad de Chicago donde es *Assistant Professor* en el departamento de pediatría del Hospital Michael Reese.

Su producción científica es amplia y muy valiosa, con 15 trabajos originales de alto nivel sobre temas de inmunología, y muchos otros de investigación comprobatoria o de divulgación. Es, así mismo, coautor de varios libros editados tanto en español como en inglés e inclusive en alemán.

REFERENCIAS

1. Maxwell-Anderson, J.: *Nature's transplant*. Londres, Butterworths, 1972.
2. Brambell, F. W. R.: *The transmission of passive immunity from mother to young*. Amsterdam, Elsevier, 1970.
3. Stites, D. P.; Caldwell, J.; Carr, M. C., y Fudenberg, H. H.: *Ontogeny of immunity in humans*. Clin. Immunol. Immunopath. 4:519, 1975.
4. Plotkin, S. A.: *Routes of fetal infection and mechanisms of fetal damage*. Am. J. Dis. Child. 129:444, 1975.
5. Rosen, F. S.: *Immunity in the fetus and newborn*. En: *Modern perinatal medicine*. L. Gluck (Ed.). Chicago, Year Book Publishers Inc, 1974.
6. Beer, A. E.; Billingham, R. E. y Head, J.: *The immunologic significance of the mammary gland*. J. Invest. Dermatol. 63: 65, 1974.
7. Vahlquist, B.: *The transfer of antibodies from mother to offspring*. Adv. Pediatr. 10:305, 1958.
8. Johnson, R. B., y Janeway, C. A.: *The child with frequent infections: diagnostic considerations*. Pediatrics 43:596, 1969.
9. Tomasi, T. B. y Bienenstock, J.: *Secretory immunoglobulins*. Adv. Immunol. 9:1, 1968.
10. Gotoff, S. P.: *Neonatal immunity*. J. Pediatr. 85:149, 1974.
11. Solomon, J. B.: *Foetal and neonatal immunology*. Londres, North Holland Publ. Co. 1971.
12. Miller, M. E.: *Chemotactic function in the human neonate: humoral and cellular aspects*. Pediatr. Res. 5:487, 1971.
13. Baehner, R. L.: *Molecular basis for functional disorders of phagocytes*. J. Pediatr. 84:317, 1974.
14. Fishel, C. W. y Pearlman, D.: *Complement components of paired mother-cord sera*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107:695, 1961.
15. Aiuti, F.: *Identification, enumeration and isolation of B and T lymphocytes from human peripheral blood*. Clin. Immunol. Immunopath. 3:584, 1975.
16. Peterson, P. K.; Verhoef, J. y Quie, P. G.: *Human polymorphonuclear leukocyte receptors for staphylococcal opsonins*. Clin. Res. 24:577A, 1976.
17. Anderson, D. C.; Pickering, L. K. y Feigin, R. D.: *Leukocyte function in normal and infected neonates*. J. Pediatr. 85:420, 1974.
18. Stossel, T. P.: *Phagocytosis*. New Engl. J. Med. 290:717, 1974.
19. Coen, R.; Grush, O. y Kander, E.: *Studies of the bactericidal activity and metabolism of the leukocyte in full term neonates*. J. Pediatr. 75:400, 1969.
20. Lawton, A. R.; Self, K. S.; Royal, S. A. y Cooper, M. D.: *Ontogeny of B-lymphocytes in the human fetus*. Clin. Immunol. Immunopath. 1:84, 1973.
21. Fleisher, T. A.; Luckasen, J. R.; Sabad, A.; Gehrtz, R. C. y Kersey, J. H.: *T and B lymphocytes subpopulations in children*. Pediatrics 55:162, 1975.
22. Rowe, D. S.; Hug, K.; Forni, L. y Pernis, B.: *Immunoglobulin D as a lymphocyte receptor*. J. Exp. Med. 138:965, 1973.
23. Gitlin, D.; Kumate, J.; Urrusti, J. y Morales, C.: *The selectivity of the human placenta in transfer of plasma proteins from mother to fetus*. J. Clin. Invest. 43:1938, 1964.
24. Morell, A.; Skvaril, F.; Hitzig, W. H. y Barandun, S.: *IgG subclasses: development of the serum concentrations in normal infants and children*. J. Pediatr. 80:960, 1972.
25. Stiehm, E. R.: *Fetal defense mechanisms*. Am. J. Dis. Child. 129:438, 1975.
26. Sawyer, M. K.; Forman, M. L. y Kuplic, L. S.: *Developmental aspects of the human complement system*. Biol. Neonate, 19:148, 1971.
27. Colten, H. R.: *Ontogeny of the human complement system: In vitro biosynthesis of individual complement components by fetal tissues*. J. Clin. Invest. 51:725, 1972.
28. David, J. R. y David, R. R.: *Cellular hypersensitivity and immunity*. Progr. Allergy 16:300, 1972.
29. Uhr, J. W.; Dancis, J. y Neumann, C. G.: *Delayed-type hypersensitivity in premature neonatal infants*. Nature 187: 1130, 1960.
30. Salvin, S. B.; Gregg, M. B. y Smith, R. F.: *Hypersensitivity in newborn guinea pigs*. J. Exp. Med. 115:707, 1962.
31. Fireman, P.; Kumate, J. y Gitlin, D.: *Development of delayed hypersensitivity in neonates*. Excerpta Medica, Amsterdam. 7:211, 1970.
32. Eife, R. F.; Eife, G.; August, C. S.; Kuhre, W. L. y Staehr-Johansen, K.: *Lymphotoxin production and blast cell transformation by cord blood lymphocytes*. Cell. Immunol. 14: 435, 1974.
33. Stites, D. P.; Carr, M. C. y Fudenberg, H. H.: *Ontogeny of cellular immunity in the human fetus*. Cell Immunol. 11:257, 1974.
34. Wybran, J.; Carr, M. C. y Fudenberg, H. H.: *The human rosette forming cell as a marker of a population of thymus-derived cells*. J. Clin. Invest. 51:2537, 1972.
35. Editorial: *The fetus as a homograft*. Lancet 2:535, 1975.
36. Silverstein, A. M.: *Immunological maturation of the fetus*. En: *Ontogenesis of acquired immunity*. A Ciba Foundation Symposium. Amsterdam, Elsevier Publ. Co. p. 17, 1972.
37. Gill, T. J.: *Maternal/fetal interactions and the immune response*. Lancet 1:133, 1973.
38. Thong, Y. H.; Hurtado, R. C. y Rola-Pleszczynski, M.: *Transplacental transmission of cell mediated immunity*. Lancet 1:1286, 1974.
39. Beer, A. E. y Billingham, R. E.: *Immunologic benefits and hazards of milk in maternal-perinatal relationship*. Ann. Intern. Med. 83:865, 1975.
40. Territo, M. y Cline, M.: *Macrophages and their disorders in man*. En: *Immunobiology of the macrophage*. Nelson, D. S. (Ed.). Nueva York, Academic Press, p. 594, 1976.
41. Unanue, E. R.: *The regulation of the immune response by macrophages*. En: *Mononuclear phagocytes in immunity, infection and pathology*. van Furth, R. (Ed.). Oxford, Blackwell Scient. Publ. p. 721, 1975.
42. Orlowski, J. P.; Sieger, L. y Anthony, B. E.: *Bactericidal capacity of monocytes of newborn infants*. J. Pediatr. 89:797, 1976.
43. Kretschmer, R. R.; Stewardson, P. B.; Papierniak, C. K. y Gotoff, S. P.: *Chemotactic and bactericidal capacities of human newborn monocytes*. J. Immunol. 117:1303, 1976.
44. Eitzman, D. V. y Smith, R. T.: *The nonspecific inflammatory cycle in the neonatal infant*. A.M.A. J. Dis. Child. 97: 326, 1959.