Rev Cubana Pediatr 62(5): 692-702, septiembre-octubre, 1990

INMUNIDAD TRANSPLACENTARIA AL MENINGOCOCO B

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER". LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA DEL MENINGOCOCO. CIUDAD DE LA HABANA

Dr. Eric Martinez Torres, Dr. Orlando González Cisneros,** Dr. Gustavo Sierra González,*** Lic. Concepción Campo Huergo,**** Lic. Luis García Imia**** y Lic. Jesús del Valle Rosales******

RESUMEN

Se estudiaron los niveles de anticuerpos contra la proteina de la membrana externa del meningococo B mediante el método de ELISA en 39 neonatos y sus respectivas madres del municipio Boyeros en Ciudad de La Habana. Los titulos en sangre del cordón y maternos tuvieron una excelente correlación, asi como los obtenidos a la edad de 15 a 24 dias de vida. A partir de los 30 dias, los titulos de anticuerpos de los niños descendieron notablemente y con ello disminuyó la inmunidad pasiva a este germen. A partir de esa edad se produjeron elevaciones en los titulos probablemente a partir de la estimulación antigénica del medio.

---

* Candidato a Doctor. Profesor Auxiliar de Pediatria. Vicedirector Docente, Hospital Pediátrico Docente "William Soler", Ciudad de La Habana.

** Especialista de I Grado en Pediatria. Hospital Pediátrico Docente "William Soler". Ciudad de La Habana.

*** Especialista de I Grado en Inmunologia. Laboratorio Nacional de Referencia del Meningococo, Ciudad de La Habana.

**** Licenciados en Bioquimica. Laboratorio Nacional de Referencia del Meningococo. Ciudad de La Habana.

***** Licenciado en Fisica. Centro de Ingenieria Genética y Biotecnologia, Ciudad de La Habana.

INTRODUCCION

La inmunidad humoral mediada por anticuerpos es de la mayor importancia en la protección contra la enfermedad meningocócica, pues se ha observado una relación inversa entre el título de anticuerpos al meningococo y la susceptibilidad a esta enfermedad.[1] El recién nacido, quien ha recibido pasivamente por vía transplacentaria los anticuerpos de la madre, es poco susceptible a la enfermedad. Este alto nivel de inmunidad al meningococo en el período neonatal va seguido de una gran susceptibilidad en el lactante y en los niños en los primeros 2 años de vida,[2] etapa en la cual la incidencia de la enfermedad es la más elevada.

La placenta es rica en gammaglobulina, pero muy selectiva en cuanto al tipo de moléculas, a las que permite el paso desde la madre al feto.[3]

Las moléculas de gammaglobulina G (IgG) maternas de todas las subclases, pasan fácilmente desde la placenta al feto,[4] con los rasgos genéticos maternos,[3] con especificidad inmunológica y con su estructura molecular intacta.[3] La cinética de su transporte, así como otros factores distintos, hacen pensar con bastante fundamento que el paso de IgG a través de la placenta no es un proceso pasivo, sino que envuelve algún tipo de transporte activo.[5]

En cuanto a las inmunoglobulinas gamma tipo M y A, si la atraviesan, solamente lo hacen en cantidades insignificantes. Esta permeabilidad diferencial para las inmunoglobulinas parece tener importancia en lo referente a las notables variaciones, observadas por muchos investigadores[6] de los títulos maternofetales de una gran variedad de anticuerpos.

En cuanto a la infección meningocóccica, no se ha precisado la duración exacta de la protección materna mediante el paso de inmunoglobulinas G (IgG) al feto (inmunidad pasiva).

El objetivo del presente estudio fue conocer el comportamiento de los títulos de anticuerpos IgG contra antígenos proteicos de la membrana externa del meningococo B presentes al nacimiento, y determinar en qué momento se producía el descenso de los mismos.

MATERIAL Y METODO

El grupo estudiado estuvo constituido por 39 niños del municipio Boyeros, en Ciudad de La Habana, que nacieron en el servicio de Obstetricia del Hospital Clinicoquirúrgico Docente "Enrique Cabrera" del 8 al 15 de abril de 1987. A todos se les tomó una muestra de sangre del cordón umbilical para la determinación de los niveles de anticuerpos contra la proteína de la membrana externa del meningococo, mediante el método de ELISA, en el Laboratorio Nacional de Referencia de Meningococo. El día del parto se le tomó una muestra de sangre a la madre para igual determinación.

La toma de muestra de sangre se repitió a niños y madres en otros 3 períodos: de 15 a 24 días después de nacido, de 30 a 45 días y de 75 a 105 días. Los resultados se expresaron en unidades de IgG por mL.

Las cifras de los titulos determinados a niños y madres en cada periodo fueron agrupadas y a las mismas se les determinó el coeficiente de correlación lineal. Este se consideró significativo cuando fue mayor de 0.8.

RESULTADOS Y DISCUSION

Las madres y los neonatos mostraron titulos de anticuerpos contra la proteina del meningococo B muy semejantes (tabla 1, figura 1). La cifra media materna fue de 249,6 UI gG/mL mientras la cifra media de sus hijos recién nacidos fue de 252,7 UI gG/mL. El coeficiente de correlación de 0,83 (muy bueno) evidenció esta relación de semejanza

Esto concuerda con los resultados obtenidos en el estudio de Alamar realizado en periodo precedente,[7] donde se incluyeron recién nacidos hasta 15 dias de edad. El 58,5 % de las muestras de sangre del cordón que pudieron compararse con la de sus progenitoras (24 de 41) mostró un titulo en alguna medida superior que el de la madre. Se ha señalado el posible carácter activo de la transferencia de la inmunoglobulina G a través de la barrera placentaria, en lo cual probablemente influyan caracteristicas individuales de base genética.

A partir del cuarto mes de gestación, los titulos de gammaglobulinas G suben decididamente hasta el nacimiento, en cuyo momento la cifra de IgG es casi igual a la de la madre.

Las experiencias con primates superiores indican que este paso de IgG por la placenta constituye un proceso que se efectúa de 2 formas distintas. Algunos sugieren que la cadena pesada (cadena gamma) de este tipo de globulina lleva alguna caracteristica para el transporte placentario que las demás inmunoglobulinas no poseen. La molécula de anticuerpo debe estar intacta para permitir un transporte libre y, por otro lado, las cadenas ligeras aisladas (cadenas K) pasan a través de la placenta en una proporción limitada.[3]

Ha sido demostrado en experiencias efectuadas con antitoxina estafilocócica y anticuerpo anti-Escherichia coli, que el pesaje de los mismos no es igual en el sentido maternofetal. En dichas experiencias se han encontrado diferencias entre la tasa de anticuerpos maternos y los determinados en el cordón umbilical o en el recién nacido, y ha llegado a establecerse que el titulo de anticuerpos es superior en el feto, comparado con el de la madre.[6]

Se conoce poco acerca de los mecanismos de selectividad del paso transplacentario. Los experimentos hechos en animales sugieren que la barrera placentaria es de naturaleza epitelial y que la función de ese epitelio sea una función de transporte.[8]

Se han realizado estudios que han mostrado que el suero de más del 50 % de los recién nacidos tiene actividad bactericida contra las cepas de meningococos serogrupos A, B y C.[1] Esto es a causa del paso transplacentario de anticuerpos IgG de la madre al feto y es el espectro de la actividad bactericida entre el suero materno y fetal idéntico. Goldschneider et al. encontraron que en algunas ocasiones los titulos del feto

eran mayores que los del suero materno, y en todos los casos en los cuales, había actividad bactericida contra una cepa particular de meningococo se detectaron anticuerpos IgG contra ese organismo.[1] No se encontraron anticuerpos IgG cuando la actividad bactericida estuvo ausente. Aun cuando el suero fue bactericida no se pudieron detectar anticuerpos IgM o IgA en el suero fetal.

Durante la tercera semana de la vida (neonatos de 15 a 24 días) los títulos de anticuerpos investigados (tabla 2, figura 2) tuvieron una cifra media de 233,3 UI gG/mL. El coeficiente de correlación con respecto a los títulos determinados en sus madres también fue muy bueno. Esto evidencia que durante este período, las inmunoglobulinas de origen materno se mantienen circulando con niveles aceptables.

Lo anterior habla a favor de que la inmunidad pasiva contra el meningococo B todavía sea efectiva hasta la edad de 24 días.

La enfermedad meningocóccica no es frecuente en el neonato. En un estudio realizado en los hospitales pediátricos de Ciudad de La Habana[9] se encontró que de 14 niños que habían sufrido esta enfermedad en el primer mes de la vida, 8 (57 %) habían presentado los síntomas y signos de la misma en la última semana de este período. Este resultado clínico concuerda con los estudios serológicos de nuestra investigación.

Los títulos obtenidos en los niños a partir de los 30 días de edad (tabla 3, figura 3) fueron muy disímiles de aquéllos encontrados en sus progenitores, con coeficiente de correlación muy pobre y una cifra media de 119,8 UI gG/mL, francamente inferior a la cifra media encontrada en las madres, cordón umbilical y neonatos hasta 24 días de edad.

A partir de esta edad disminuye la inmunidad pasiva en los niños estudiados y comienza el período en que van a desarrollar sus propios anticuerpos, a partir del antígeno a los cuales se exponen (inmunidad activa).

El ritmo de degradación de estas inmunoglobulinas depende al menos de 2 mecanismos:

1. Los procesos termodinámicos y catabólicos que llevan a la depleción de todas las inmunoglobulinas.
2. La unión, formando complejos, con antígenos específicos, lo que trae consigo una más rápida eliminación por el sistema reticuloendotelial.

Parece probable que este último mecanismo tenga mayor importancia en cuanto al descenso más rápido de la actividad de opsoninas y bacteriocidinas, que de la totalidad de los títulos encontrados en los lactantes a partir de 45 días, expresan en algunas ocasiones la elevación del título de anticuerpos resultantes de la respuesta a antígenos encontrados al azar.

No se halló relación con el hecho de que estos niños recibieran o no lactancia materna, lo cual resulta explicable, pues los anticuerpos aportados por esta vía son casi en su totalidad, IgA y sólo escasamente, IgG.

Con los resultados obtenidos de la titulación de anticuerpos contra la proteína de meningococo B en madres y sus hijos del municipio Boyeros, se confeccionó un canal de variación (figura 4) donde se pudo apreciar una buena correlación que se mantiene hasta la tercera semana de vida, para luego declinar y llegar a las cifras más bajas en la etapa de 30 a 45 días.

y posteriormente elevarse discretamente estos títulos, a esta edad ya probablemente como producto de la propia respuesta inmunológica del niño (inmunidad activa).

TABLA 1. Títulos de Ac contra proteína de meningococo B en madres y sangre del cordón

No.	Madre	Cordón umbilical
29	178	
30	132	183
31	278	97
32	88	104
33	107	97
34	183	199
35	136	128
36	125	132
37	190	749
38	94	116
39	98	103
40	430	595
41	330	396
42	143	104
43	144	131
44	144	
45	95	61
46	91	85
47	91	97
48	243	125
49	95	112
50	87	90
51	149	77
52	562	835
53	115	136
54	242	111
55	2 075	2 000
56	552	901
57	163	182
58	885	91
59	81	463
60	93	100
61	85	112
62	121	107
63	115	91
64	132	265
65	200	221
66	330	76
67	176	201
68	129	134
69	99	116
70	431	146
71		195
Cifra media	249.6	252.7

Coeficiente de correlación: 0.8331

Parámetro t: 0.7687

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M.N
CNICM INFOMED

TABLA 2. Títulos de Ac contra proteína de meningococo B en madres y neonatos de 15 a 24 días

No.	Madre	15-24 días
29	178	120
30	132	173
31	278	217
32	88	118
33	107	166
34	183	102
35	136	92
36	125	163
37	190	100
38	94	
39	98	106
40	430	1 004
41	330	265
42	143	140
43	144	181
44	144	
45	95	90
46	91	115
47	91	120
48	243	266
49	95	138
50	87	143
51	149	140
52	562	334
53	115	
54	242	138
55	2 075	1 175
56	552	225
57	163	
58	885	822
59	81	115
60	93	187
61	85	132
62	121	206
63	115	239
64	132	233
65	200	
66	330	148
67	176	
68	129	158
69	99	165
70	431	228
71		197
Cifra media	249,6	233,3

Coeficiente de correlación: 0,8327

Parámetro t: 0,3134

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B.M.N.
CNICM INFOMED

TABLA 3. Titulos de Ac contra proteina de meningococo B en madres y lactantes de 30 a 45 dias

No.	Madre	30-45 dias
29	178	126
30	132	149
31	278	95
32	88	89
33	107	91
34	183	123
35	136	81
36	125	144
37	190	106
38	94	
39	98	100
40	430	139
41	330	146
42	143	
43	144	101
44	144	
45	95	
46	91	148
47	91	81
48	243	141
49	95	109
50	87	97
51	149	103
52	562	
53	115	
54	242	121
55	075	
56	52	
57	63	
58	885	
59	81	122
60	93	102
61	85	107
62	121	156
63	115	114
64	132	113
65	200	147
66	330	129
67	176	
68	129	108
69	99	
70	431	174
71		152
Cifra media	249,6	119,8

Coeficiente de correlación: 0,5078

Parámetro t: 0,5325

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Dirección B M.N
CNICM INFOMED

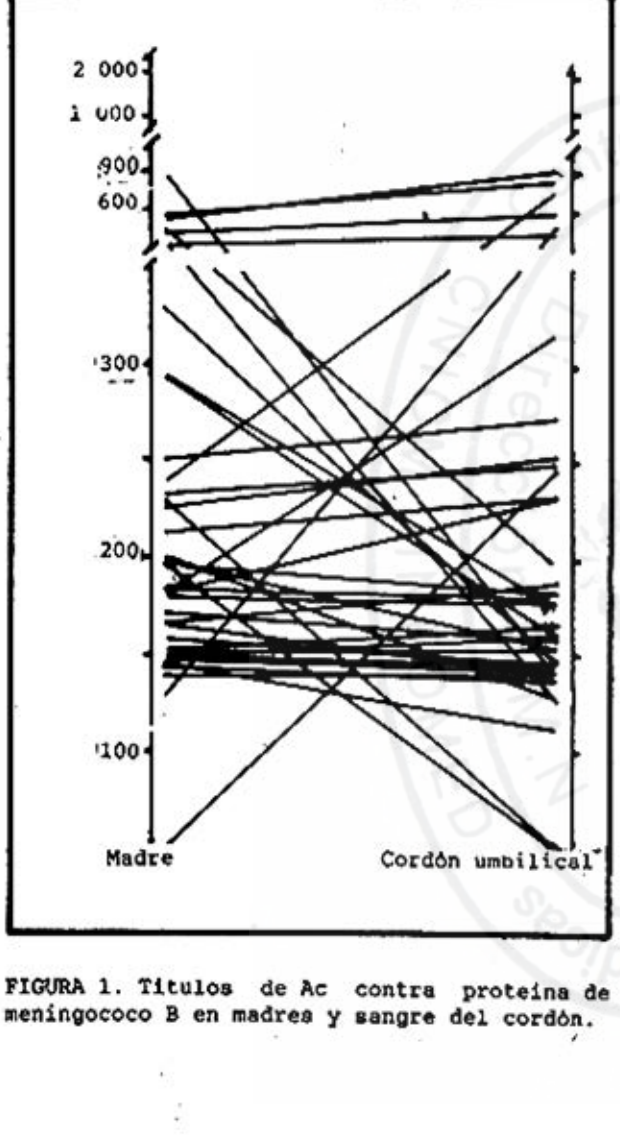

FIGURA 1. Titulos de Ac contra proteina de meningococo B en madres y sangre del cordón.

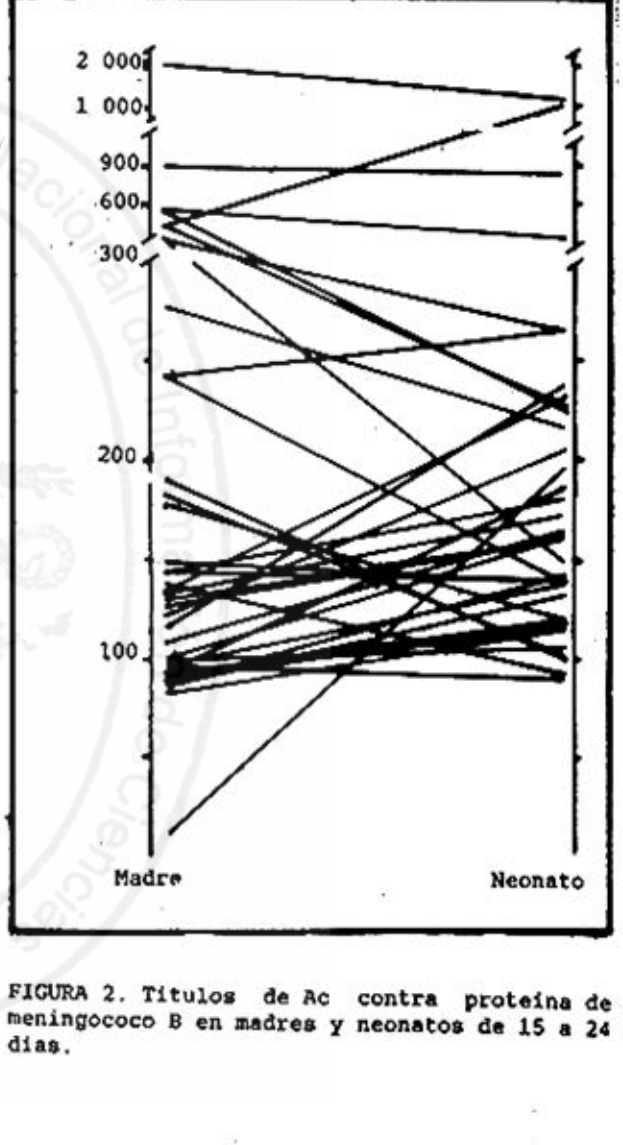

FIGURA 2. Titulos de Ac contra proteina de meningococo B en madres y neonatos de 15 a 24 dias.

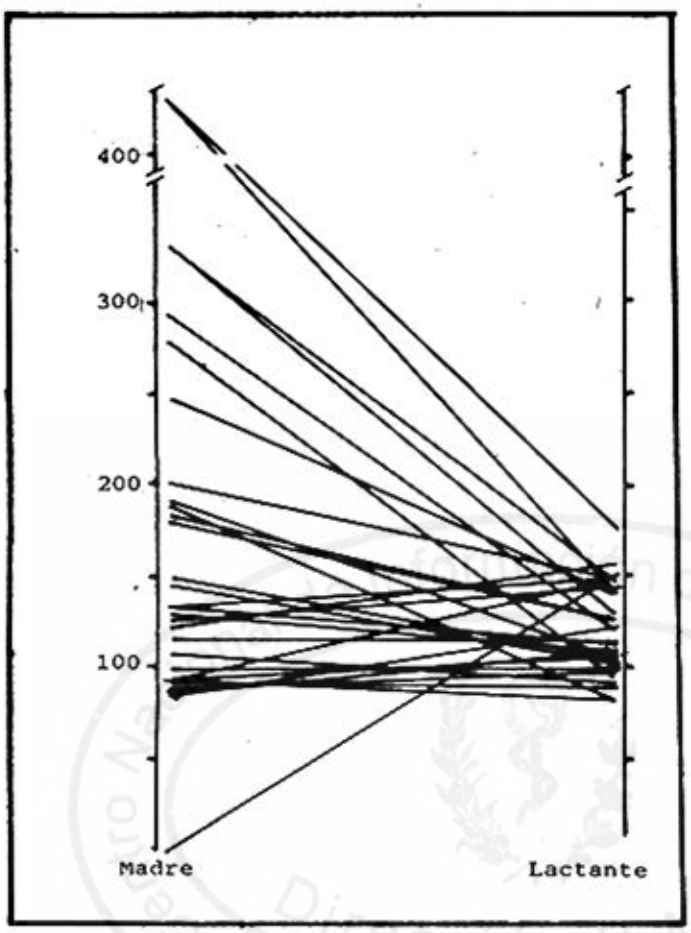

FIGURA 3. Titulos de Ac contra proteina de meningococo B en madres y lactantes de 30 a 45 dias.

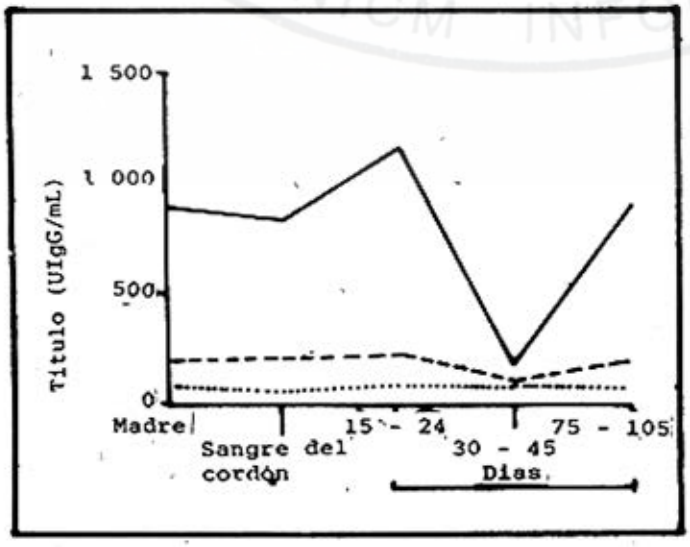

FIGURA 4. Canal de variación de titulos de Ac contra proteina de meningococo B en madres, neonatos y lactantes.

A partir de los resultados expuestos, concluímos que la correlación entre los títulos de anticuerpos maternos contra la membrana externa del meningococo y los de sus hijos recién nacidos fue muy buena, que los títulos encontrados en la sangre del cordón y en la sangre de los neonatos durante las 2 primeras semanas de vida (en ocasiones fueron más altos que los títulos maternos) demuestran la existencia de un mecanismo activo para el paso de IgG a través de la barrera placentaria, que los títulos de anticuerpos en los recién nacidos hasta la edad de 24 días se correlacionaron bien con los títulos maternos, por lo que puede considerarse que la inmunidad pasiva sea efectiva durante esa etapa y que el franco descenso de los títulos de anticuerpos a partir de los 30 días de edad señala el momento en que se produce la disminución de los anticuerpos recibidos pasivamente.

Desde 1988 se aplica en Cuba la vacuna antimeningocócica B contra el antígeno proteico de las cepas que circulan en el país. La primera dosis se administra a partir de la edad de 3 meses. Si, como hemos mostrado, la protección pasiva por anticuerpos transplacentarios se extiende apenas hasta los primeros 30 días de vida, resulta evidente que permanecerá una parte (pequeña pero significativa) de nuestra población infantil con mayor probabilidad de infectarse y enfermar por este germen. ¿Se podrá prolongar la duración de la inmunidad pasiva en el niño mediante la administración a la madre de la mencionada vacuna en el tercer trimestre de la gestación?

Es bien conocido que la protección temporal conferida por la madre al producto mediante la transferencia transplacentaria de anticuerpos IgG depende en gran medida de la experiencia materna específica.[10] Cada vez se generalizada más la utilidad estratégica de prevenir infecciones en el neonato y el lactante pequeño mediante la inmunización a las gestantes,[11] lo cual permite incrementar el nivel de anticuerpos IgG que cruzarán la placenta y protegerán la nueva criatura. No se ha observado tolerancia inmunológica (un riesgo hipotético, que algunos han señalado) en niños nacidos de madres que recibieron antígenos polisacáridos ni en aquéllas que recibieron antígenos proteicos durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo.[11] La experiencia cubana e internacional con la administración del toxoide tetánico a las embarazadas, ha sido excelente como prevención del tétanos neonatal y en otras latitudes se han realizado experiencias de inmunización a las gestantes contra el Hemophilus influenzae tipo b,[12] contra estreptococos del grupo B[13] y contra meningococos de los grupos A y C,[14] siempre con el propósito de asegurar selectivamente la protección al niño durante un período razonable.

SUMMARY

Antibody levels against the protein of the external membrane of meningococcus B were studied by ELISA method in 39 neonates and their mothers at the Boyeros Municipality, Havana City. Maternal and cord blood titers had an excellent correlation, as well as those obtained at the age of 15-24 days. Since the age of 30 days the antibody titers of the infants decreased remarkably and, therefore, the passive immunity to this germ decreaed.

Since that age, the titers were increased, probably due to environmental antigenic stimulation.

RESUME

Les niveaux d'anticorps contre la protéine de la membrane externe du méningocoque B ont été étudiés chez 39 nouveau-nés et leurs mères, appartenant à la municipalité Boyeros de la province La Havane-Ville, au moyen de la méthode ELISA. Les titres dans le sang du cordon et chez la mère ont montré une corrélation excellente, ainsi que ceux qui ont été obtenus à l'âge de 15-24 jours. A partir du 30e jour, les titres d'anticorps chez les enfants ont notablement diminué, entraînant une diminution de l'immunité passive à ce germe. A partir de cet âge, les titres ont montré une élévation, vraisemblablement à partir de la stimulation antigénique du milieu.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. GOLDSCHNEIDER I. ET AL.: Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J Exp Med 129: 1307-1326, 1969.
2. MINSAP: Síndromes neurológicos infecciosos. En: Cuadro epidemiológico nacional, año 1987. Ciudad de La Habana, 1988, pp. 1-21.
3. GILL, T. J.: Immunity and pregnancy. Crit Rev Immunol 5: 201-227. 1985.
4. ROITT. I. ET AL.: Inmunologia. Barcelona, Ed. Medsi, 1988.
5. KINSKY, R. G.: State of the art of immunology in pregnancy. J Immunopharmacol 2: 101-103, 1986.
6. MATAMOROS FLORI, N.: Inmunidad y gestación. Med Clin (Barc.) 91: 658-659. 1988.
7. GONZALEZ CISNEROS, O.: Inmunidad pasiva e inmunidad naturalmente adquirida al meningococo durante el primer año de la vida. Trabajo para optar por el título de especialista de I grado en Pediatría, Ciudad de La Habana, 1988.
8. EINHORN, M. S. ET AL.: Concentrations of antibodies in paired maternal and infant sera: relationship to IgG subclass. J Pediatr 111 (5): 783-788, 1987.
9. MARTINEZ TORRES, E. ET AL.: La enfermedad meningocócica en el primer mes de la vida. Rev Cubana Pediatr 62(2): 1990.
10. ANDERSON, D. C.; E. R. STIEHM: Immunization. JAMA 258(20): 3001-3004, 1987.
11. INSEL, R. A.: Maternal immunization to prevent neonatal infections. N Engl J Med 319(18): 1219-1220, 1988.
12. AMSTEY, M. S. ET AL.: Fetal-neonatal passive immunization against Hemophilus influenzae type b. Am J Obstet Gynecol 153: 607-611, 1985.
13. BAKER, C. J. ET AL.: Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B streptococcus. N Engl J Med 319 (18): 1180-1184, 1988.
14. McCORMICK, J. B. ET L.: Antibody response to serogroup A and C meningococcal polysaccharide vaccines in infants born to mothers vaccinate during pregnancy. J Clin Invest 65: 1141-1144, 1980.

Recibido: 23 de agosto de 1989. Aprobado: 3 de octubre de 1989.

Dr. Eric Martínez Torres. Hospital Pediátrico Docente "William Soler". San Francisco 10112. Ciudad de La Habana 10800, Cuba.