



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**“Deficiencia específica de anticuerpos contra antígenos
polisacáridos como factor de riesgo para infecciones respiratorias
de repetición en niños con asma y/ o rinitis alérgica”**

TESIS

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS**

P R E S E N T A

Palmira Delgado Barrera

Tutor Académico

Dra. Sara E. Espinosa Padilla
Instituto Nacional de Pediatría

Comité Tutorial

Dra. Blanca E. del Rio Navarro
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Chiharu Murata
Instituto Nacional de Pediatría

CIUDAD DE MÉXICO

MARZO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

I.	RESUMEN ESTRUCTURADO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	JUSTIFICACIÓN	19
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
V.	HIPÓTESIS	20
VI.	OBJETIVOS	21
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS	22
VIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
IX.	FINANCIAMIENTO	35
X.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	36
XI.	RESULTADOS	37
XII.	DISCUSIÓN	46
XIII.	CONCLUSIONES	51
XIV.	PERSPECTIVAS A FUTURO	52
XV.	CRONOGRAMA	53
XVI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
XVII.	ANEXOS	58

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES: En pacientes evaluados por presentar infecciones respiratorias recurrentes se ha reportado un diagnóstico de deficiencia específica de anticuerpos contra antígenos polisacáridos (SAD), en un porcentaje importante de estos pacientes coexiste la presencia de enfermedades alérgicas como el asma y la rinitis.

JUSTIFICACIÓN: Se ha considerado la asociación de alergia respiratoria y SAD, explicando la continuidad de las infecciones respiratorias, a la fecha sin estudios que evalúen esta relación en pacientes con alergia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿Es el SAD un factor de riesgo para la presencia de infecciones respiratorias de repetición en pacientes con asma y/o rinitis alérgica?

OBJETIVO: Comparar la respuesta específica de anticuerpos a antígenos polisacáridos contra neumococo en pacientes con asma y/o rinitis alérgica entre los grupos con y sin infecciones respiratorias de repetición, para determinar la presencia de SAD como factor riesgo para la persistencia de infecciones.

METODOLOGÍA: Estudio multicéntrico de casos y controles. Se incluyeron pacientes pediátricos con asma y/o rinitis alérgica, conformando un grupo de casos con infecciones respiratorias de repetición y un grupo control, se excluyó otra inmunodeficiencia. Se realizó la medición de 14 serotipos de manera basal y posterior a la vacuna neumocócica polisacárida, considerando una respuesta adecuada títulos $\geq 1.3\mu\text{g/ml}$, requiriendo niveles en el 50% de los serotipos en niños de 2- 5 años y en más de 70% de los serotipos en >5 años de edad.

RESULTADOS: Se incluyeron 31 pacientes, 15 pacientes en el grupo de casos, y 16 en el grupo control. Diecisiete pacientes son niñas (54.8%), con una mediana de edad por grupo de 7 y 8 años respectivamente. Se reporto rinitis alérgica y asma en 71.4% (n=11) de los casos y 80% (n=12) en controles (p=0.91). Las infecciones respiratorias del grupo de casos fueron rinofaringitis de repetición en 100% (n=15), neumonía en 53% (n=8) sinusitis 40% (n=6), otitis media 33.3% (n=5). Se encontró una respuesta adecuada a la estimulación de los anticuerpos en todos los pacientes en ambos grupos, con una mediana del 100% (IQR 91.07-100%) en el grupo de casos y 100% (IQR 78.5- 100%) en los controles, p= 0.7. El comportamiento de los serotipos en forma global se observó menor inmunogenicidad en S3 y S6, y mayor inmunogenicidad en S19A y S14.

CONCLUSIONES: La relación descrita entre enfermedad alérgica y el SAD puede representar una forma de disregulación inmune en común. No se encontró presencia de SAD en los pacientes con alergia e infecciones respiratorias de repetición, sugiriendo que los antecedentes de infecciones pudieran ser condicionados por exacerbación de enfermedad alérgica o infecciones de origen viral.

II. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

LAS ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS

Las enfermedades inmunológicas, para fines de estudio, las podemos clasificar dependiendo la alteración en el sistema inmune en enfermedades alérgicas, autoinmunes, autoinflamatorias e inmunodeficiencias primarias. El presentar datos clínicos sugerentes de alguna de estas enfermedades no excluye la posibilidad de presentar concomitantemente alguna otra, de hecho, cada vez son más reconocidas enfermedades con presencia de alteraciones en distintos niveles de la respuesta inmunológica.

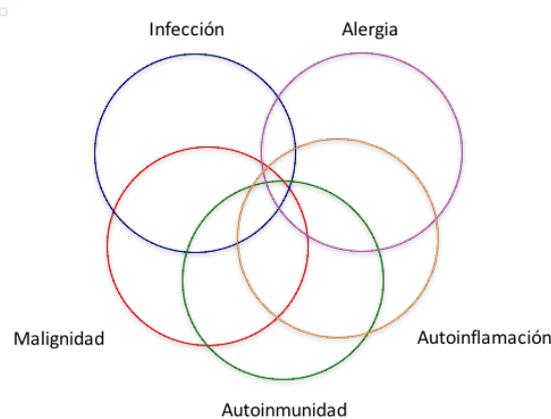


Figura I. Interacción de las enfermedades inmunológicas

ASMA Y RINITIS ALÉRGICA

El asma y la rinitis alérgica son unas de las enfermedades crónicas más prevalentes en todo el mundo, se estima que 300 millones de personas sufren de asma. Por su parte la rinitis afecta entre el 10 al 30% de adultos y hasta el 40% de los niños en la población mundial.⁽¹⁾

La fisiopatología de ambas enfermedades alérgicas, está dada por una inflamación crónica de las vías respiratorias, que involucran la mucosa nasal y bronquial, explicándose por el mecanismo de hipersensibilidad de tipo I, el cual es manifestado clínicamente como la presencia de pruebas cutáneas positivas y la respuesta clínica a los alérgenos ambientales.

⁽²⁾

Las comorbilidades que pueden presentar estos pacientes incluyen, entre otros padecimientos, infecciones de vías aéreas superiores e inferiores de repetición, otitis media con efusión, rinosinusitis y neumonía.⁽¹⁾

RINITIS ALÉRGICA

La rinitis alérgica se define clínicamente como un trastorno nasal debido a una inflamación de mecanismo alérgico tras la exposición a un alérgeno. En un paciente con rinitis alérgica, la exposición al alérgeno pone en marcha una respuesta inmunológica compleja.⁽³⁾

La reacción de hipersensibilidad mediada por IgE, específica para el alérgeno, desencadena la liberación de mediadores preformados por los mastocitos en las mucosa nasal. Esta primera reacción, va seguida de un reclutamiento de linfocitos colaboradores CD4+ que, a través de la secreción de citocinas, favorecen la quimiotaxis y activación de eosinófilos y la síntesis de IgE, perpetuando la respuesta al alérgeno durante la fase tardía con mediadores proinflamatorios como la histamina, leucotrienos cisteínicos; citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF), quimiocinas (RANTES, eotaxina) y moléculas de adhesión.⁽⁴⁾

Los síntomas cardinales de la rinitis alérgica son el prurito nasal, los estornudos, la rinorrea y la obstrucción, que se manifiestan de forma aislada o conjunta.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

En el año 2001, un grupo de expertos, el Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Workshop Expert Panel, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), elaboraron el documento ARIA el cual propuso una clasificación según la presentación de los síntomas en intermitente y persistente, así como en base a la repercusión de la calidad de vida en leve o moderado-grave (Ver tabla I)⁽⁴⁾.

Tabla I. Clasificación de la rinitis alérgica

CLASIFICACIÓN DE LA RINITIS ALÉRGICA	
INTERMITENTE	PERSISTENTE
Síntomas presentes: <ul style="list-style-type: none">• Menos de 4 días a la semana, o• Durante menos de 4 semanas	Síntomas presentes: <ul style="list-style-type: none">• Más de 4 días a la semana, y• Durante más de 4 semanas
LEVE	MODERADA- GRAVE
No están presentes ninguna de las circunstancias siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Trastornos del sueño• Deterioro de las actividades diarias, de ocio y/o deportivas• Impedimento de la asistencia a la escuela o al trabajo• Síntomas molestos	Está presente al menos una de las circunstancias siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Trastornos del sueño• Deterioro de las actividades diarias, de ocio y/o deportivas• Impedimento de la asistencia a la escuela o al trabajo• Síntomas molestos

El diagnóstico es clínico, pero puesto que el mecanismo patogénico de la rinitis alérgica es una reacción de hipersensibilidad inmediata, es imprescindible, para establecer su diagnóstico, poner en evidencia este mecanismo mediante técnicas *in vitro* e *in vivo*. (6,7)

La aparición conjunta de rinitis y asma es muy frecuente, la rinitis es una manifestación que a menudo precede o aparece a la vez que el asma, aproximadamente el 50 al 80% de los pacientes con asma presentan rinitis y el 20 al 50% de los pacientes con rinitis padecen también asma, por lo tanto la rinitis y el asma por hipersensibilidad a alérgenos son diferentes expresiones de la alergia respiratoria en un individuo. (8)

ASMA ALÉRGICA

El asma es una enfermedad que cursa con inflamación crónica de las vías respiratorias, provocando según el tiempo de evolución, episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, asociándose con un menor o mayor grado de obstrucción al flujo aéreo, la mayoría de las veces reversible de forma espontánea o con tratamiento.(9)

El asma alérgico comúnmente inicia en la niñez y está asociado con historia familiar de alergia, antecedentes personales de otra enfermedad alérgica como la dermatitis atópica,

la rinitis alérgica, la alergia alimentaria o la alergia a fármacos.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

La respuesta inmune alérgica que experimenta la mucosa respiratoria, detallada previamente, es similar en las vías respiratorias superiores e inferiores, provocando a nivel de tejido bronquial una serie de cambios histopatológicos, que producen esta hiperreactividad a estímulos infecciosos, alérgicos e irritantes.⁽¹⁰⁾

La evaluación y clasificación de la rinitis alérgica se realiza según el grado de control de síntomas, según la última recomendación de la Iniciativa global para el asma, GINA por sus siglas en inglés (Global Initiative for Asthma) se clasifica en bien controlado, parcialmente controlado y no controlado, con énfasis en los factores de riesgo para el mal control del asma (Ver tabla II).⁽⁹⁾

Tabla II. Clasificación del control del asma

CLASIFICACIÓN DE CONTROL DEL ASMA			
A. CONTROL DE SÍNTOMAS DE ASMA			
	BIEN CONTROLADO	PARCIALMENTE CONTROLADO	NO CONTROLADO
¿Síntomas de asma diurnos más de 2 veces a la semana?	Ninguna	1 - 2	3 - 4
¿Algún despertar nocturno por asma?			
¿Necesidad de medicamento de rescate para síntomas más de 2 veces a la semana?			
¿Alguna limitación de actividad por asma?			
B. FACTORES DE RIESGO PARA MAL CONTROL DEL ASMA			
Evaluar factores de riesgo al diagnóstico y periódicamente, particularmente para pacientes que han experimentado exacerbaciones. Tabla completa en referencia.			

Las alteraciones en la fisiología pulmonar que se observan en pacientes con asma pueden predisponer a padecer infecciones respiratorias más frecuentes y más graves en estos pacientes. En la cohorte de Tucson, Martínez y cols. se observó que los niños con antecedente de una función pulmonar disminuida al presentar una infección por VSR desarrollaban posteriormente más episodios de sibilancias, muchas de estas desencadenadas por infecciones virales.⁽¹²⁾

ALERGIA E INFECCIONES DE REPETICIÓN

Una vez desarrollada la enfermedad alérgica, la exposición a virus respiratorios es una causa frecuente de exacerbación de la sintomatología tanto de la rinitis alérgica como del asma. Una mayor transmisión y contagio de estos virus contribuye al patrón estacional observado en algunos brotes epidémicos de crisis asmáticas. ⁽¹³⁻¹⁵⁾

Se ha visto que algunas infecciones respiratorias causadas por virus (VSR, virus parainfluenza) así como por bacterias como *Chlamydia* y *Mycoplasma*, pueden jugar un papel importante como causa de síntomas respiratorios, contribuyendo a la persistencia y gravedad de la enfermedad. ⁽¹⁶⁾

Las infecciones pueden producir exacerbaciones alérgicas por diferentes mecanismos que actúan simultáneamente. ⁽¹⁷⁾

Por ejemplo, los virus infectan y se replican en las células del epitelio respiratorio, produciendo necrosis, desprendimiento de células y aumento de la viscosidad del moco, disminuyendo las funciones de defensa y de barrera propias del epitelio. La intensidad de la lesión epitelial depende del tipo de virus, siendo especialmente intensa en el caso de los virus influenza o el VSR, mucho menos con el rinovirus. ⁽¹⁸⁾

Con la lesión del epitelio respiratorio hay un incremento en la exposición de las fibras nerviosas que origina un reflejo colinérgico con liberación de acetilcolina y contracción de la musculatura bronquial. ⁽¹³⁾

Inicialmente se origina una respuesta inespecífica, posteriormente se sintetizan y liberan citocinas con actividad pro-inflamatoria, teniendo como consecuencia, un infiltrado inflamatorio, compuesto por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, incrementado la hiperreactividad bronquial. ⁽¹⁷⁾

Aunque los virus son los agentes infecciosos más importantes, y más estudiados, en la génesis y evolución del asma, también las infecciones bacterianas, tienen una importancia creciente en esta enfermedad. La evolución del proceso infeccioso bacteriano hacia la curación o hacia la cronicidad, como en otros procesos infecciosos, depende del patrón de respuesta linfocitaria del huésped, que puede depender de diferentes factores, como la predisposición genética, el grado de maduración del sistema inmunológico del huésped, o incluso también de la relación temporal entre la exposición alérgica y la infección. ⁽¹⁹⁾

Entonces, es cierto que tanto el asma como la rinitis alérgica pueden predisponer a las infecciones de repetición, llevarlas a la cronicidad, sobre todo en situaciones en donde estas enfermedades alérgicas no estén controladas. Aghamohammadi y col. reportan un porcentaje de hasta 31% de enfermedades alérgicas subyacentes en pacientes con infecciones de vías aéreas de repetición. ⁽²⁰⁾

DEFICIENCIA ESPECÍFICA DE ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS POLISACÁRIDOS

Las inmunodeficiencias primarias son defectos congénitos del sistema inmunológico, a la fecha se han descrito más de 300 genes relacionados con estas enfermedades. ⁽²¹⁾

Estudios recientes han propuesto que las inmunodeficiencias primarias son más comunes de lo que se había estimado previamente. ⁽²²⁾

Para fines de estudio, las inmunodeficiencias primarias se clasifican en nueve categorías, definidas por un Comité Internacional de Expertos de las Sociedades Inmunológicas (IUIS Expert Committee Classification of Primary Immunodeficiencies), en su última reunión en 2015. ⁽²³⁾ Ver anexo 1.

El defecto en la producción de anticuerpos es la categoría más común de las inmunodeficiencias primarias representando el 63% en Estados Unidos y el 53% en Latinoamérica, ⁽²⁴⁾ el reporte global representa más del 50% de todos los pacientes reportados en el registro de la Red Global de Centros Jeffrey Modell. ⁽²¹⁾

En el marco de este grupo de inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, las enfermedades infecciosas representan un papel importante, dada su frecuencia en los pacientes que las padecen, sobre todo a nivel respiratorio, esta información ha sido ampliamente distribuida en las 10 señales de alarma por la fundación Jeffrey Modell (Ver anexo 2), sin embargo las manifestaciones de inmunodeficiencia pueden ser diversas, abarcando síntomas de enfermedades autoinmunes, padecimientos neoplásicos, así como una importante relación con enfermedades alérgicas. ⁽²¹⁾

La deficiencia específica de anticuerpos a antígenos polisacáridos (SAD) es una inmunodeficiencia humoral, la cual es definida como la falta de respuesta a antígenos específicos contra polisacáridos, teniendo concentraciones séricas de inmunoglobulinas

dentro de límites normales incluyendo subclases de IgG, y con respuesta a vacunas proteicas conservada.⁽²⁵⁾

Los criterios clínicos de la ESID (European Society for Immunodeficiencies), en su última revisión en noviembre del 2014, y consultados en noviembre del 2017, la define como aquella en la que se presentan infecciones (que pueden ser recurrentes o bacterianas graves) y niveles séricos normales de IgG, IgA, IgM y subclases de IgG y una alteración de la respuesta a *S. pneumoniae* (o alguna otra vacuna polisacárida) documentada después de una enfermedad invasiva o inmunización y exclusión de defecto en células T. ⁽²⁶⁾ (Ver tabla III).

Tabla III. Criterios clínicos SAD

Enfermedad	Criterios clínicos	Sugerencias
Deficiencia selectiva IgG (Deficiencia selectiva contra antígenos polisacáridos)	Infecciones (recurrentes o bacterianas graves) Y , Niveles séricos normales IgG, IgA, IgM y subclases de IgG Y , Alteración profunda de la respuesta a <i>S. Pneumoniae</i> (u otra vacuna polisacárida) documentada después de enfermedad invasiva o inmunización. Y , Exclusión de defecto célula T.	Deficiencia de anticuerpos no clasificadas

La habilidad para sintetizar anticuerpos contra toxoides y polisacáridos es la expresión más específica de la respuesta inmune a antígenos. ⁽²⁷⁾

El mecanismo fisiopatológico de la deficiencia específica de anticuerpos contra polisacárido no está del todo claro. ⁽²⁵⁾

Los polisacáridos de la cápsula de la bacteria son antígenos timo independientes y están caracterizados por una incapacidad de estimular células T cooperadoras, una inducción débil de la respuesta inmune en periodo neonatal, una pobre estimulación al cambio de clase y una producción disminuida en niños menores de 2 años⁽²⁸⁾, si bien Espinosa et al, en un estudio realizado con pacientes mexicanos, demostró la inmunogenicidad de la vacuna antineumococo polisacárida en niños desde los 18 meses de edad.⁽²⁹⁾

Las vacunas que contienen antígenos polisacáridos conjugados con proteínas estimulan a las células B, y en contraste con los polisacáridos bacterianos nativos, inducen respuestas timo dependientes y proveen inmunogenicidad a los niños menores de 2 años.⁽³⁰⁾ Existe controversia acerca del rol que desempeñan las células B de memoria (CD19+ CD27+IgM+IgD+) productoras de IgM en respuesta a los antígenos T independientes, ya que no en todos los estudios se ha demostrado su presencia disminuida de forma consistente.⁽³¹⁾

Las manifestaciones clínicas de SAD incluyen procesos infecciosos, siendo los más comunes las infecciones respiratorias de vías aéreas superiores como la otitis media aguda, sinusitis y rinofaringitis; así como las de vías inferiores como la bronquitis y neumonía; las cuales pueden ser más frecuentes o con una duración relativamente más larga que en individuos sanos.⁽²⁵⁾

Se ha relacionado SAD con enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica, ubicándose las cifras del 10 hasta el 30% de los pacientes con diagnóstico de deficiencia específica de anticuerpos a antígenos polisacáridos, sin caracterización de los pacientes que las padecen.⁽²⁵⁾

La evaluación se realiza con la aplicación de una vacuna polisacárida, en el contexto clínico con la vacuna contra neumococo polisacárida 23valente, se determinan las concentraciones de anticuerpo en dos ocasiones, la primera basal y la segunda de 4 a 6 semanas después de la aplicación de la vacuna, con medición de los anticuerpos de tipo IgG, cuyo método más aceptado es el protocolo estandarizado de ELISA de tercera generación de la Organización Mundial de la Salud (WHO).⁽³²⁾

Los resultados se expresan en $\mu\text{g/ml}$, teniendo un límite inferior detección $0.06 \mu\text{g/ml}$, con niveles de anticuerpos para ofrecer protección de $1.3 \mu\text{g/ml}$, según la última validación y consenso de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología y el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología.⁽³³⁾

Tabla IV. Respuesta adecuada en la determinación de anticuerpos

RESPUESTA ADECUADA	
Anticuerpos IgG anti neumococo POST- INMUNIZACIÓN	
2- 5 años de edad	>5 años de edad
Niveles protectores para > 50% de los serotipos.	Niveles protectores >70% de los serotipos.
Nivel protector definido como mayor o igual a 1.3µg/ml, cuando fueron sin respuesta en las determinaciones basales. >4 veces los niveles basales cuando estos fueron menores a 4.4µg/ml. >2 veces los niveles basales cuando estos fueron mayor o igual a 4.4µg/ml.	
Basados en los serotipos que contienen la vacuna polisacárida	

Una respuesta adecuada en la determinación basal será aquella que tenga al menos una concentración de 1.3 µg/ml por serotipo. En menores de 5 años se espera al menos una respuesta adecuada en el 50% de los serotipos estudiados, y en mayores de 5 años al menos 70% de ellos.⁽³⁴⁾⁽³³⁾

La segunda medición de anticuerpos se realiza después de 4 a 6 semanas de la vacunación. Donde se vuelve a valorar la respuesta, que será adecuada la concentración de igual o mayor a 1.3 µg/ml en aquellos serotipos que no hayan montado respuesta en la determinación basal, o 4 veces el valor previo de cada serotipo, en caso de que el nivel basal haya sido mayor a 4.4µg/ml, será adecuada la respuesta si presenta al menos 2 veces más del valor observado. ⁽³⁵⁾ En menores de 5 años al menos una respuesta adecuada en el 50% de los serotipos estudiados, y en mayores de 5 años al menos 70% de ellos. ⁽³⁴⁾⁽³³⁾ (Ver tabla IV).

Sin embargo en la literatura internacional una respuesta adecuada se toma a partir de niveles desde 1.3µg/ml en la determinación postinmunización, ya que es la cifra que se ha documentado mínima necesaria para proteger sobre enfermedad invasiva y pulmonar. Este criterio en cuanto a adecuada respuesta es generalmente bien aceptado y de uso extendido. ^(20, 25, 29, 33, 35, 39, 46, 48, 53, 55, 57)

Tabla V. Deficiencia en SAD

Grado deficiencia	Anticuerpos IgG anti neumococo	
	POST- INMUNIZACIÓN	
	2- 5 años de edad	>5 años de edad
Completa	Niveles protectores en 2 o menos de los serotipos.	Niveles protectores en 2 o menos de los serotipos.
Parcial	Niveles protectores para < 50% de los serotipos.	Niveles protectores para <70% de los serotipos.
Nivel protector definido como mayor o igual a 1.3µg/ml, cuando fueron sin respuesta en las determinaciones basales. >4 veces los niveles basales cuando estos fueron menores a 4.4µg/ml. >2 veces los niveles basales cuando estos fueron mayor a 4.4µg/ml.		
Basados en los serotipos que contienen la vacuna polisacárida		

Los títulos de anticuerpos para la mayoría de los serotipos de la vacuna permanecen elevados por lo menos durante 5 años en adultos sanos.⁽³⁶⁾ Las respuestas naturales, frecuentemente subclínicas influyen las concentraciones de anticuerpos, de hecho la ausencia total de anticuerpos protectores en pacientes mayores de 2 años no vacunados es inusual.⁽³⁷⁾

Existen factores que afectan la concentración de anticuerpos como lo son la administración de terapia inmunosupresora, incluido el tratamiento con esteroides sistémicos en dosis o tiempo prolongado, la aplicación de gammaglobulina humana dentro de los últimos 6 meses.⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

Se han descrito algunos fenotipos de acuerdo a su evolución, en transitorios o permanentes, y en su mantenimiento, si tuvo o no pérdida de la concentración de anticuerpos después de una respuesta inicial normal. También se ha intentado clasificar por gravedad en enfermedad moderada y grave, se describe una enfermedad grave cuando no se encuentra ningún serotipo con niveles protectores. Estos intentos de clasificación se han realizado para poder definir de acuerdo a ellos un tratamiento más adecuado así como un pronóstico de la enfermedad.⁽³³⁾(Ver tabla V).

El tratamiento tiene tres pilares fundamentales, la educación, la prevención de infecciones y el reemplazo con gammaglobulina humana. La inmunización con otra dosis de vacuna polisacárida antineumocócica no se recomienda si en las determinaciones no se documentó respuesta, ya que no contaría con un beneficio extra. Se indica tratamiento antibiótico profiláctico para disminuir la incidencia de infecciones en estos pacientes. El reemplazo de anticuerpos se realiza con la administración de gammaglobulina humana en dosis de 400- 600mg/kg.⁽²⁵⁾

El seguimiento de los pacientes con deficiencia específica de anticuerpos contra antígenos polisacáridos debe ser estrecho ya que existe el riesgo de progresión a otra inmunodeficiencia primaria, como lo reportado en la cohorte Finlandesa, en donde durante el seguimiento de pacientes con deficiencia selectiva de anticuerpos, incluyendo a la deficiencia a antígenos polisacáridos, mostro un desarrollo a deficiencia de subclases de IgG, deficiencia e IgA y a inmunodeficiencia común variable.⁽⁴⁰⁾

INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTES

En el contexto del diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria, se menciona las infecciones respiratorias de repetición como una consideración clínica, si bien, en los primeros 5 años de vida, inclusive con un sistema inmunológico competente, se pueden experimentar en promedio 6 infecciones de tracto respiratorio por año, sin que estas comprometan la funcionalidad del órgano en cuestión ni sean un dato de alarma para una enfermedad inmunológica.⁽⁴¹⁾ Se han propuesto factores de riesgo que incrementan la incidencia de infecciones respiratorias recurrentes en la infancia, como lo pueden ser la edad, antecedentes de prematuridad, ausencia de lactancia materna, falta de la aplicación de inmunizaciones, que acudan a la guardería, el número de hijos en casa, presencia de tabaquismo pasivo y la condición social baja.⁽⁴²⁾

En aquellos niños que se han estudiado por infecciones respiratorias recurrentes, las principales causas encontradas en la valoración son: enfermedades alérgicas, defectos funcionales y/o anatómicos, inmunodeficiencias primarias y secundarias.⁽⁴³⁾

En un estudio reportado por Aghamohammadi y cols, se describen a 260 niños con infecciones recurrentes, predominantemente respiratorias como faringitis aguda,

rinosinusitis y otitis media aguda, a los cuales se les realizó evaluación inmunológica resultando 123 sanos (47.3%), 81 pacientes con alergia (31.1%), 29 con anormalidades anatómicas y funcionales (11%) y 27 con inmunodeficiencia primaria (10%), siendo esta última relacionada a defectos predominantemente de anticuerpos.⁽⁴³⁾

Se ha propuesto que en la valoración inmunológica del niño con infecciones de repetición, no sólo se tiene que considerar el número de las infecciones, sino también la localización, el curso clínico de la infección, la gravedad, la duración, la respuesta al tratamiento, si se realizó aislamientos sospechosos o inusuales, o bien la recurrencia de estas infecciones, para poder establecer si el paciente cuenta con posibilidades de padecer una enfermedad inmunológica.⁽⁴⁴⁾

Se pueden encontrar en la literatura guías generales para determinar si el paciente experimenta demasiadas infecciones, los puntos que se refieren algunas de estas son: necesidad de más de 4 cursos de antibiótico por año en niños, que ocurran más de 4 nuevas infecciones de oído en un año, el desarrollo de 2 neumonías en un año, que ocurran más de 3 episodios de sinusitis bacteriana al año, desarrollo de sinusitis crónica, necesidad de antibióticos profilácticos para disminuir el número de infecciones y cualquier infección grave inusual o infecciones causadas por microorganismos que normalmente no causan problemas a pacientes inmunocompetentes.⁽⁴⁵⁾

En los ya famosos 10 signos de alarma de las inmunodeficiencias primarias, distribuidos mundialmente y en varios idiomas, por la Fundación Jeffrey Modell, se enuncian manifestaciones de infecciones en vías aéreas superiores e inferiores, sospechosas fundamentalmente de inmunodeficiencias de tipo humoral, siendo: 4 o más infecciones de oído nuevas al año, 2 o más infecciones de senos paranasales en 1 año, 2 o más neumonías en 1 año.⁽²²⁾

DEFICIENCIA ESPECÍFICA DE ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS POLISACÁRIDOS SU RELACIÓN CON INFECCIONES DE REPETICIÓN Y ALERGIA

En la década de los 90s, se había reportado que del 5 al 10% de los pacientes evaluados por presentar infecciones respiratorias recurrentes presentan una respuesta deficiente de anticuerpos a antígenos polisacáridos, sin embargo estos estudios realizaban la valoración de la respuesta con tan solo 4 serotipos de neumococo.⁽⁴⁶⁾ En estudios más recientes se

reporta que de un 15 al 23% de los pacientes valorados por infecciones de repetición tienen una respuesta deficiente de estos anticuerpos, predominando en los pacientes que padecen rinosinusitis crónica. ⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾ En un estudio retrospectivo británico, se encontró que el 58% de pacientes valorados por tos crónica con secreción con duración mayor a 8 semanas, tenían una respuesta deficiente de anticuerpos contra antígeno polisacáridos.⁽⁵¹⁾

En un estudio retrospectivo recientemente reportado se evaluó, a 72 niños y adolescentes con infecciones recurrentes (principalmente de vías aéreas superiores), la respuesta de anticuerpos a polisacáridos con un panel de 12- 14 serotipos de neumococo. Se encontró una respuesta serológica deficiente para la edad en el 17% de los pacientes, con predominio en el grupo de mayores de 6 años de edad, como resultado interesante no se observó una diferencia significativa entre aquellos que recibieron y no la vacunación conjugada contra neumococo en años previos. ⁽⁴⁰⁾

La importancia de formalizar el diagnóstico de una respuesta deficiente de anticuerpos, se ha observado en varios reportes que se han realizado en los últimos años, en un estudio publicado por la Red de Centros Jeffrey Modell reportan el número de episodios de infecciones previo al diagnóstico y posterior a él, dando cifras para la otitis media crónica de 4.2 a 1.6 episodios al año, sinusitis e infecciones de vías aéreas superiores de 4.6 a 2.1 episodios al año, neumonía de 2.8 a 0.6, con visita a urgencias o al consultorio médico de 10.8 a 11.7 veces al año, el número de episodios de antibióticos también con una dramática disminución de 166.2 a 72.8 cursos al año así con los días de escuela- trabajo perdidos de 33.9 a 8.9 días al año. Este mismo estudio, reporta una importante disminución en los costos posterior al diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, dado por la reducción de infecciones (otitis media, infecciones de vías aéreas superiores, neumonías, enfermedad pulmonar crónica y bronquiectasias), días perdidos laborales- escolares y hospitalizaciones, inclusive con el tratamiento con gammaglobulina, representando un ahorro de hasta US\$55,882 anuales por paciente tratado con gammaglobulina humana. ⁽²¹⁾

Sin considerar la reducción en las complicaciones que ameritan tratamiento quirúrgico, entre los pacientes con deficiencia específica de anticuerpos contra polisacáridos se encuentran incrementadas los procedimientos como miringotomía (25%), colocación de tubos de ventilación⁽¹⁵⁾, cirugía de drenaje de senos paranasales (7%). ⁽⁵²⁾

De no ser tratados de forma oportuna, una importante fracción de pacientes desarrollaran complicaciones, hay evidencia que demuestra presencia de bronquiectasias idiopáticas asociadas con deficiencia en la respuesta específica a antígenos polisacáridos, este grupo presenta una alta tasa de infecciones respiratorias y muestran mayor daño pulmonar. ⁽⁵³⁾ Así mismo, pacientes con diagnóstico establecido de deficiencia selectiva de anticuerpos muestran hasta un 10% de desarrollo de bronquiectasias.⁽⁴⁰⁾

En este mismo estudio se identificó que el 30% del total de los pacientes padecían asma, el 11% alguna alergia y el 3% dermatitis atópica, sin hacer una descripción de quienes de estos pacientes tuvieron o no adecuada respuesta de anticuerpos a antígenos polisacáridos.⁽⁴⁰⁾

Un estudio realizado por Boyle et al, reporta una asociación entre enfermedad alérgica diagnosticada por médico, particularmente rinitis alérgica y la presencia de deficiencia selectiva de anticuerpos para antígenos polisacáridos (riesgo relativo de 3.77, $p=0.04$).⁽⁵⁴⁾

De forma más reciente, Quezada et al, realizó un estudio prospectivo en donde incluyó pacientes con infecciones de repetición (predominantemente respiratorias) y realizó valoración inmunológica, encontrando que un 40% (8/20) integraban diagnóstico de SAD, interesantemente los 8 pacientes tenían antecedente de alergia, sin embargo no se tiene la información si este diagnóstico de alergia fue solamente clínico o si comprobaron un mecanismo de hipersensibilidad tipo I. ⁽⁵⁵⁾

Los pacientes con enfermedades atópicas, incluyendo asma, pueden complicarse con infecciones recurrentes requiriendo frecuentemente tratamientos con antibióticos para su mejoría. Los pacientes con asma y rinitis alérgica, así como los de deficiencia selectiva de anticuerpos a antígenos polisacáridos pueden también tener sinusitis crónica o bien cualquier otra infección sinopulmonar recurrente. En esta población, la susceptibilidad infecciosa dada por la inflamación alérgica y la obstrucción que presentan debe ser diferenciada de las infecciones asociadas a la deficiencia selectiva de anticuerpos a antígenos polisacáridos, cuya manifestación clínica frecuentemente se parece a estas enfermedades respiratorias alérgicas.

III. JUSTIFICACIÓN

En la práctica clínica se observa a un grupo de pacientes con asma y/o rinitis alérgica que continúan presentando infecciones de repetición en el último año. Se ha considerado la asociación de SAD con asma y rinitis alérgica, que podría explicar en algunos casos la continuidad de la presentación de estas infecciones, existen pocos reportes que hayan evaluado a fondo esta relación entre alergia e inmunodeficiencia, documentando cifras variables entre 10- 30%, que pueden representar a un grupo especial de pacientes con características clínicas e inmunológicas, que lo definan, y que no ha sido extensamente estudiado ni en nuestro país ni el resto del mundo, teniendo un curso más grave de la enfermedad, con potenciales complicaciones y secuelas, por lo que su identificación y reconocimiento es fundamental para proponer un abordaje intencional, con una mayor posibilidad de diagnóstico, disminuyendo sus posibles complicaciones y secuelas y resultando en un tratamiento dirigido que finalmente beneficiará al paciente.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Es la deficiencia de la respuesta específica a anticuerpos a antígenos polisacáridos un factor de riesgo para la presencia de infecciones respiratorias de repetición en pacientes con asma y/o rinitis alérgica?

V. HIPOTESIS

- En el grupo de pacientes con asma y/o rinitis alérgica e infecciones respiratorias de repetición se espera un 30% de diagnóstico de deficiencia de respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos de neumococo, mientras que en el grupo sin infecciones se espera el 1% o menos.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

- Comparar la respuesta específica de anticuerpos a antígenos polisacáridos contra neumococo en pacientes con asma y/o rinitis alérgica entre los grupos con y sin infecciones respiratorias de repetición, para determinar la presencia de SAD como factor riesgo.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio de casos y controles, multicéntrico.

El estudio se caracteriza como un estudio de casos y controles debido a la formación de dos grupos sometidos a la comparación, con base en la presentación de infecciones respiratorias de repetición, la cual es un desenlace de la evolución en pacientes de interés. Una vez formados los grupos, se determinará la respuesta de anticuerpos a antígenos polisacáridos, que es de acuerdo con nuestra hipótesis el factor de riesgo del desenlace mencionado. Para la determinación de la respuesta a anticuerpos es necesario valorar niveles pre y post- vacunación con vacuna antineumococo polisacárida de manera prospectiva, sin embargo esta determinación representa una característica inmunológica previa del paciente. Los pacientes se recolectaron en dos instituciones de salud (Ver detalle en sección correspondiente).

POBLACIÓN

Población objetivo: pacientes de 2 a 18 años de edad, con diagnóstico de asma, rinitis alérgica o ambas, con y sin infecciones respiratorias de repetición.

Población elegible: pacientes con características previas, que se atienden en los servicios de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría y del Hospital infantil Federico Gómez en el periodo de enero a diciembre del 2017.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN GRUPO CON ASMA, RINITIS Y/O AMBAS E INFECCIONES DE REPETICIÓN

- Pacientes de 2 a 18 años atendidos en los servicios de Alergia del INP e HIMFG, ambos géneros.
- Asma, rinitis alérgica o ambas, diagnosticadas clínicamente y por pruebas cutáneas positivas.
- Cuenten con pruebas cutáneas positivas a al menos un aeroalérgeno.

- Infecciones de repetición en el último año, siendo cualquiera de: más de 6 cuadros de rinofaringitis, más de 4 otitis media aguda, más de 2 sinusitis o más de 2 neumonías.
- Cuenten con evaluación de laboratorio con biometría hemática, determinación de inmunoglobulinas IgA, IgM, IgG, subclases de IgG con parámetros normales para la edad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN GRUPO CON ASMA, RINITIS Y/O AMBAS SIN INFECCIONES DE REPETICIÓN

- Pacientes de 2 a 18 años.
- Diagnóstico de asma, rinitis alérgica o ambas.
- Cuenten con pruebas cutáneas positivas a al menos un aeroalérgeno.
- Cuenten con evaluación de laboratorio con biometría hemática, determinación de inmunoglobulinas IgA, IgM, IgG, subclases de IgG con parámetros normales para la edad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes quienes hayan recibido gammaglobulina humana los últimos 6 meses.
- Pacientes con reacción conocida de hipersensibilidad inmediata o tardía a la vacuna de neumococo 23valente.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Deseo voluntario de retirarse del estudio.
- Pacientes cuyas muestras sanguíneas, por cualquier motivo, estén incompletas o no hayan podido procesarse.

UBICACIÓN

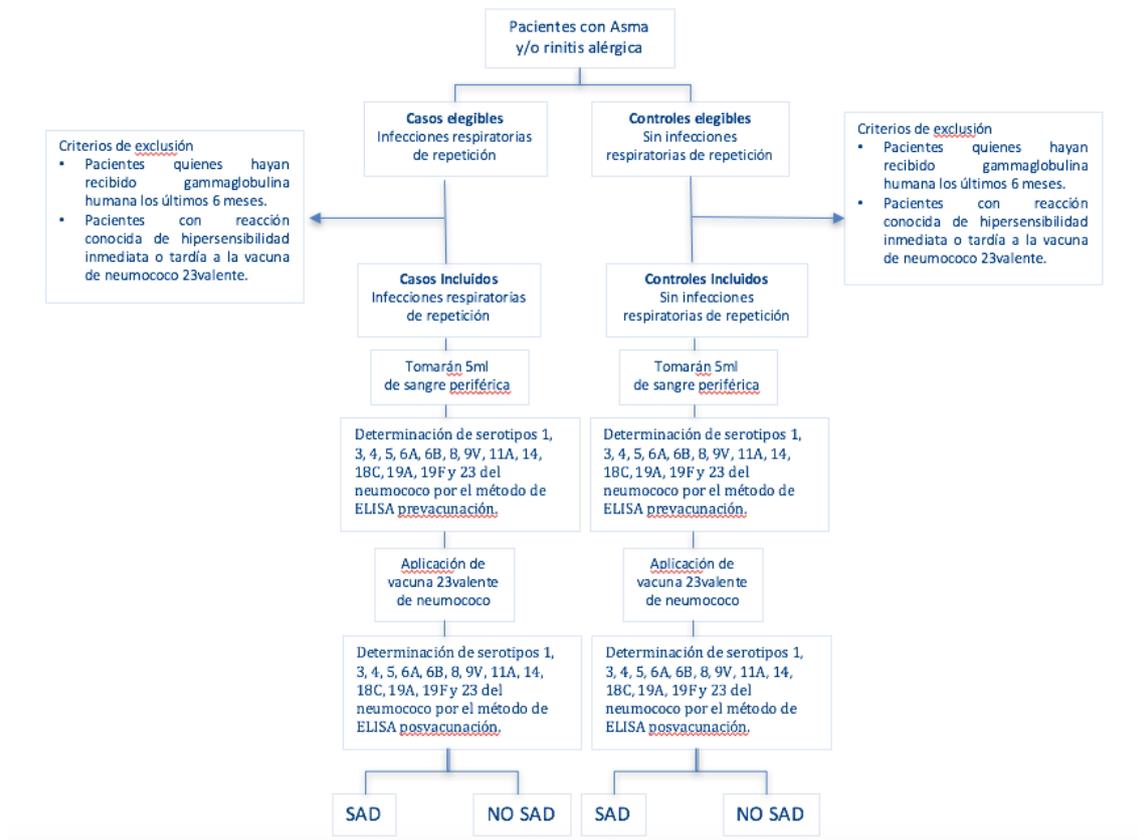
Estudio multicéntrico, se llevó a cabo en:

- Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.
 - Servicio de Alergia del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
 - Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría.
-

Reclutamiento de pacientes se llevará a cabo en el Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría y del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo comprendido entre enero a diciembre del 2017.

El procesamiento de los anticuerpos a antígenos polisacáridos se llevó a cabo en la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias, que se llevará a cabo en el mismo periodo de reclutamiento.

FLUJOGRAMA



VARIABLES

Variable dependientes

- Infecciones de vías aéreas superiores de repetición

Variable independientes

- Respuesta a anticuerpos a antígenos polisacáridos

Variables confusoras

- Edad
- Género
- Estado nutricional
- Estancia en guardería
- Gravedad de la enfermedad respiratoria alérgica

Operacionalización de las variables

Edad: Años cumplidos al momento del diagnóstico

Variable cuantitativa continua

Escala de medición: de intervalo

Género: Características fenotípicas de genitales externos que clasifican al individuo en masculino o femenino.

Variable cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Infecciones de vías aéreas de repetición: Cualquiera de: Igual o más de 6 cuadros de rinofaringitis, igual o más de 4 otitis media aguda, igual o más de 2 sinusitis, igual o más de 2 neumonías en el último año.

Variable cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Respuesta a anticuerpos a antígenos polisacáridos: capacidad de elevar anticuerpos de tipo IgG contra antígenos polisacáridos en niveles protectores.

Adecuada respuesta si: en la determinación en la segunda determinación se tiene una concentración de 1.3 µg/ml por serotipo. O En menores de 5 años se espera al menos una respuesta adecuada en el 50% de los serotipos estudiados, y en mayores de 5 años al menos 70% de ellos

Cuantitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: nominal

Estado nutricional: situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta alimenticia y su estado de crecimiento. Se refiere a el estado de crecimiento de las medidas individuales del cuerpo, con índices antropométricos: talla, peso, índice de masa corporal, en relación con valores de referencia de la población.

Siendo malnutrición cuando estos índices están por debajo de la percentil 3 en curvas de referencia de peso y talla por edad.

Cualitativa nominal dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Estancia en guardería: asistencia en menores de 3 años a lugar de cuidado por más de 4 horas previamente o actualmente.

Cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: nominal.

Gravedad de la enfermedad respiratoria alérgica: se han propuesto escalas de gravedad de la rinitis alérgica y el asma, las cuales identifican según puntajes a los pacientes con mayor gravedad y riesgo de exacerbación de la enfermedad.

Se utilizará la escala de GINA 2016 para clasificar la gravedad del asma y la escala de ARIA para clasificar la gravedad de la enfermedad alérgica

Cualitativa ordinal.

Escala de medición: ordinal. (Ver anexo)

PROCEDIMIENTO GENERAL

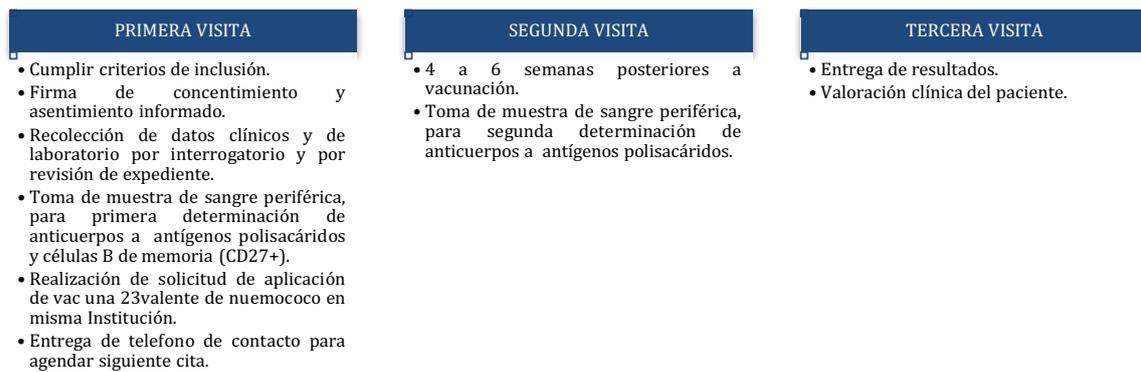
- Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio se les invito a participar, se explicó a profundidad los objetivos y el procedimiento del estudio, el requerimiento de las 2 muestras sanguíneas, la necesidad de aplicación de la vacuna polisacárida contra neumococo 23valente y las posibles reacciones de la aplicación, de aceptar su participación el tutor acompañante firmó la carta de consentimiento informado y en caso de que aplique se firmó la carta de asentimiento informado.
- Se inició con la recolección de datos con información clínica por interrogatorio y de laboratorio de su expediente. (Ver anexo Hoja de recolección de datos)

- Se les realizó la toma de muestra de sangre periférica para la determinación de anticuerpos a antígenos polisacáridos.
 - La toma de muestra se realizó por punción venosa periférica y fueron recolectadas en tubos Vacutainer®, con un volumen de 3ml por tubo, se obtuvo con técnica de asepsia y antisepsia con utilización de medidas universales de seguridad. (Ver anexo 9 Bioseguridad)
 - En la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, se determinaron los anticuerpos contra los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 8, 9V, 11A, 14, 18C, 19A, 19F y 23 del neumococo por el método de ELISA de tercera generación de acuerdo al protocolo estandarizado, referido por el la Organización Mundial de la Salud (WHO). Ver más adelante el detalle de procesamiento.
 - Los resultados de la determinación de anticuerpos se expresaron en $\mu\text{g/ml}$, teniendo un límite inferior de detección $0.06\mu\text{g/ml}$, con niveles de anticuerpos para ofrecer protección de $1.3\mu\text{g/ml}$, según la última validación de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología y el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología.⁽¹⁷⁾
 - Una respuesta adecuada será aquella que tenga al menos una concentración de $1.3\mu\text{g/ml}$ por serotipo. En menores de 5 años se espera al menos una respuesta adecuada en el 50% de los serotipos estudiados, y en mayores de 5 años al menos 70% de ellos.
 - Se realizó la aplicación de una dosis de la vacuna 23valente de neumococo, en la correspondiente Institución, en el servicio de Vacunas. Se detallan más adelante las consideraciones de la vacuna antineumocócica polisacárida 23valente y los posibles eventos indeseables.
 - La segunda medición de anticuerpos se le realizó después de 4 a 6 semanas de la vacunación. Donde se valoró la respuesta, que será adecuada aquella que tenga al menos una concentración de $1.3\mu\text{g/ml}$ en la determinación postinmunización, considerándose por separado y para fines comparativos del estudio un valor basal haya sido mayor a $4.4\mu\text{g/ml}$ será adecuada la respuesta si presenta 2 veces más
-

del valor observado en la determinación basal. ⁽³⁵⁾ En menores de 5 años al menos una respuesta adecuada en el 50% de los serotipos estudiados, y en mayores de 5 años al menos 70% de ellos.

- Se analizaron los datos recopilados.

Tabla VI. Organigrama de visitas de los pacientes incluidos en el estudio para realizar la determinación de anticuerpos



TÉCNICA DE PROCESAMIENTO MEDIANTE ELISA PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS POLISACÁRIDOS

De acuerdo al Protocolo estandarizado por la OMS:

Las muestras de sangre periférica fueron recolectadas en tubos Vacutainer® y se realizó la siguiente técnica para la determinación de anticuerpos a antígenos polisacáridos:

Se realizó la centrifugación a 2000 rpm para obtener el suero; se hicieron alícuotas de aproximadamente 200 µL del suero y se almacenaron a -20°C hasta su uso.

El ensayo de ELISA comenzó al sensibilizar las placas de 96 pozos, para lo cual se prepararon disoluciones de 10 µg/mL de cada uno de los 14 serotipos de neumococo usados en el estudio (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 8, 9V, 11A, 14, 18C, 19A, 19F y 23) y se colocaron 100 µL de la disolución del serotipo correspondiente en cada pozo de la placa, usando una placa por cada serotipo en estudio. Se dejaron incubar durante 2 horas a 37°C y al término de la incubación se almacenaron a 4°C hasta el día siguiente.

Posteriormente se retiró la disolución de polisacáridos de las placas y se agregó 200 μ L de disolución de bloqueo (PBS 1X + Leche 3%) a cada pozo. Las placas se incubaron a 4°C durante toda la noche.

Se prepararon diluciones 1:300 del suero de cada paciente (anticuerpo primario) y fueron colocados para ser preadsorbidos con el polisacárido-C y el serotipo 22F, ambos en una concentración de 10 mg/mL y se dejaron durante toda la noche a 4°C.

Para las curvas de calibración del ensayo, se realizarán diluciones 1:300, 1:200 y 1:100 del suero estándar aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) que también serán preadsorbidos con polisacárido-C a 10 mg/mL durante toda la noche a 4°C. La dilución del suero estándar utilizado para cada serotipo evaluado fue realizado con aquella que se logró tener una mejor correlación lineal en la curva de calibración, las cuales son:

Dilución 1:300 para los serotipos 1, 4, 14, 18C y 19A.

Dilución 1:200 para los serotipos 3, 5, 8, 6B, 11A y 23.

Dilución 1:100 para los serotipos 6A, 9V y 19F.

Al día siguiente, se retiró la disolución de bloqueo y se lavó las placas en 3 ocasiones, agregando a cada pozo 200 μ L de solución de lavado (PBS 1X + Tween 20 al 0.05%). Se agregó por duplicado 100 μ L de la dilución del suero del paciente a los pozos correspondientes para cada serotipo evaluado.

Las curvas de calibración se realizaron por duplicado, se agregaron 200 μ L en el primer pozo de la placa y se hicieron diluciones seriadas 1:2 de cada una de las diluciones del suero estándar empleadas para este ensayo. Se incubaron las placas durante 90 minutos a 37°C y al finalizar la incubación, se lavaron las placas como se describió previamente.

Posteriormente se añadió 100 μ L de una dilución 1:5000 del anticuerpo secundario (IgG anti-humano acoplado a peroxidasa de rábano) a cada pozo y las placas se incubaron a 37°C durante 90 minutos.

Finalmente, para revelar las placas se realizó otra etapa de lavado y se adicionó 100 μ L de sustrato (TMB: tetrametil bencidina) a cada pozo y se dejó incubar durante 3 minutos a temperatura ambiente. Para detener la reacción enzimática se agregó 50 μ L de H₂SO₄ 2M a cada pozo.

Las placas se leyeron a 450 nm en un espectrofotómetro y con los resultados que se obtuvieron se trazarán las curvas de calibración y se determinó las concentraciones de anticuerpos contra cada serotipo en evaluación.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA HUMORAL CON LA VACUNA POLISACÁRIDA ANTINEUMOCÓCCICA 23VALENTE

En los pacientes con sospecha diagnóstica de una inmunodeficiencia primaria una de las consideraciones en el abordaje diagnóstico es la valoración de la respuesta humoral por medio de la respuesta a vacunas, tanto conjugadas (antígenos protéicos) como polisacáridas (antígenos polisacáridos).

Esta valoración es de utilidad para los criterios diagnósticos de algunas inmunodeficiencias humorales, inclusive la respuesta defectuosa por si misma se trata de una inmunodeficiencia en particular que es la deficiencia específica a antígenos polisacáridos.³³

La aplicación de la vacuna antineumococo polisacárida 23valente (PPV23) es actualmente la forma más utilizada para la evaluación de las respuestas inmunes T- independientes en los pacientes pediátricos y adultos con sospecha de inmunodeficiencia primaria.⁽³³⁾

La PPV23 contiene 25µg de cada antígeno capsular polisacárido (23 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F). La PPV23 es diferente en su estructura a la vacuna antineumococcica conjugada 7valente o 13valente que se aplica en la infancia temprana, esto debido a que en los menores a 18 meses de edad la inmunogenicidad de estos antígenos no es adecuada. (33)Ver anexo 5 para detalle de serotipos.

Las indicaciones generales de la PPV23 son la profilaxis en pacientes esplenectomizados, en pacientes mayores de 65 años e indicaciones especiales en pacientes pediátricos de alto riesgo (como en talasemias, diabetes mellitus, asma, aquellos pacientes con implantes cocleares, dispositivos cerebrospinales, infección VIH, síndrome nefrótico, enfermedad cardiaca crónica, enfermedad renal y hepática crónica, receptores de trasplante de órgano sólido, por mencionar las más comunes) para reducir la susceptibilidad de infección por

neumococo. Esta vacuna es usualmente bien tolerada y con efectos indeseables poco frecuentes, que se detallan más adelante.(56, 57, 58)

En el último reporte realizado por el grupo de trabajo de la Sección de Inmunología básica y clínica de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAI) se explica la utilización de la PPV23 para la valoración de la función humoral. También en el presente texto se detalla la forma de evaluación de la respuesta inmune. (33)

EFFECTOS ADVERSOS DE LA VACUNA POLISACÁRIDA ANTINEUMOCOCCICA 23VALENTE

Los efectos adversos reportados son de <1:10,000. Los efectos adversos más comunes reportados en >10% de los sujetos vacunados con vacuna contra neumococo polisacárida 23valente en los ensayos clínicos son: dolor o aumento de volumen en el sitio de inyección en el 60%, induración en sitio de inyección en el 20.3%, cefalea 17.6%, eritema en sitio de inyección 16.%, astenia y fatiga 13.2% y mialgia en 11.9%. Estas reacciones por lo general persisten menos de 72hrs. Eventos sistémicos moderados como fiebre y mialgias son más raros. (59)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Raras	Linfadenopatía
Trastornos del sistema nervioso	Muy Raras	Cefalea, convulsiones febriles
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Raras	Erupción, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Raras	Mialgia, artralgia
Infecciones e infestaciones	Muy Raras	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras	Reacciones en el lugar de la inyección tales como dolor, eritema, induración, edema y edema periférico en la extremidad inyectada, pirexia (fiebre), episodios febriles de intensidad generalmente moderada aparecen pronto tras la vacunación. Estos se resuelven en 24 horas. Se ha notificado fiebre > 39°C. Astenia, fatiga, malestar
Trastornos del sistema inmunológico	Muy Raras	Reacciones de tipo Arthus, estas reacciones son reversibles y sin secuelas y es más probable que ocurran en personas con altos niveles iniciales de anticuerpos frente a polisacáridos neumocócicos. Reacciones anafilácticas/Anafilaxis incluyendo shock

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos descriptivos de las variables cuantitativas se reportaron por la media y desviación estándar, si la forma de distribución es compatible con el modelo normal por medio de la prueba de ajuste de Shapiro-Wilk. En caso de presentar la discrepancia ante la distribución normal, se reportó la mediana y rango intercuartil. Para describir la distribución de las variables cualitativas se reportarán las frecuencias absolutas y relativas. El análisis entre las determinaciones de anticuerpos pareados por grupo se realizaron mediante el test de Wilcoxon, La significancia estadística se reconocerá al nivel de $P < 0.05$, Se utilizará el programa SPSS versión 20 y JMP13 para análisis estadísticos.

TAMAÑO DE MUESTRA

Casos y controles independientes:

$$n = \frac{1}{p(1-V)^2} \left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\left(1 + \frac{1}{K}\right) U(1-U)} + Z_{1-\beta} \sqrt{V(1-V) + \frac{p(1-p)}{K}} \right\}^2$$

Donde,

n : Tamaño de muestra del grupo de casos

p : Prevalencia esperada de SAD en el grupo control

$Z_{1-\alpha/2}$: Valor de Z que corresponde a la probabilidad del error tipo I

$Z_{1-\beta}$: Valor de Z que corresponde a la probabilidad del error tipo II

K : Tasa de tamaño de muestra del grupo control ante el grupo de casos

R : Razón de momios que se pretende detectar (aparece en el cálculo de los factores U y V)

$$U = \frac{p}{K+1} \left\{ K + \frac{R}{1+p(R-1)} \right\}$$

$$V = \frac{pR}{1+p(R-1)}$$

En el presente estudio se establecen las probabilidades de error tipo I y II como $\alpha < 0.05$ y $\beta < 0.2$, por lo que $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ y $Z_{1-\beta} = 0.84$. La prevalencia esperada de SAD en el grupo control es sumamente baja y se establece a 1%. De acuerdo con nuestra hipótesis, la asociación de infección recurrente y positividad de SAD es muy fuerte, por lo tanto esperamos la razón de momios al menos de 10. Debido al reducido número de casos con infección recurrente y relativamente frecuente de los controles, se determina la tasa de

grupo de casos y controles como 1: 4. Sustituyendo los componentes de la fórmula por los valores mencionados:

$$U = \frac{0.01}{4 + 1} \left\{ 4 + \frac{10}{1 + 0.01(10 - 1)} \right\} = 0.0263$$

$$V = \frac{0.01 \times 10}{1 + 0.01(10 - 1)} = 0.0917$$

$$n = \frac{1}{0.01(1 - 0.0917)^2} \left\{ 1.96 \sqrt{\left(1 + \frac{1}{4}\right) 0.0263(1 - 0.0263)} + 0.84 \sqrt{0.0917(1 - 0.0917) + \frac{0.01(1 - 0.01)}{4}} \right\}^2 = 42.7 \approx 43$$

En el grupo de casos se requiere incluir 43 casos y en el grupo control cuatro veces mayor de este tamaño de muestra, y se requiere incluir 172 controles.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La formulación y desarrollo de este protocolo sigue los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos contenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptados en 1964 y actualizados en 2008. Y sigue los lineamientos de la Secretaría de Salud establecidos en el Diario Oficial de la Federación (DOF) (Secretaría de Salud 7 de febrero de 1984).

El estudio que se presenta en este escrito es considerado de riesgo mínimo para el paciente. Se explicará detalladamente el proyecto y solicitará consentimiento informado para la toma de muestras de sangre por medio de punción venosa periférica mediante carta de consentimiento informado y, en mayores de 12 años, carta de asentimiento. Así como se dará información sobre la aplicación de la vacuna neumocócica 23valente y sus posibles efectos adversos. También se solicitará permiso para el manejo confidencial de la información obtenida.

IX. FINANCIAMIENTO

En la clínica de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría y en el Hospital infantil de México Federico Gómez, se encuentran residentes y médicos adscritos del servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, quienes se encargan de la valoración y seguimiento de los pacientes que acuden.

PAEP UNAM (Programa de apoyo a los estudios de Posgrado de la Universidad Autónoma de México), otorgo apoyo para reactivos.

La dirección de Investigación del Hospital Infantil Federico Gómez realizó apoyo con la compra de reactivos.

Se propuso y fue elegido como proyecto que contará con el apoyo de Fondos Federales 2018 en el Instituto Nacional de Pediatría.

X. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como limitaciones del estudio podemos mencionar que la obtención de la información fue por medio del interrogatorio directo el cual puede llevar a sesgo de memoria, a ser sobrevalorada la información recordada sobre todo en el grupo de casos. Los antecedentes de infecciones se registraron por interrogatorio, no se tiene laboratorios o estudios de imagen que documenten estos eventos.

Los resultados de laboratorio (biometría hemática, inmunoglobulinas séricas, subclases de inmunoglobulina G) fueron recabados por historial clínico en donde pudiera no haberse registrado toda la información del paciente o haberse registrado de forma errónea.

Otra limitación es que el estudio se llevará a cabo en Hospitales de tercer nivel de atención, en donde muchos de los pacientes están seleccionados por patologías o enviados por otros sectores, lo que los resultados podrían no ser similares a la población abierta. Así mismo al ser la deficiencia específica de anticuerpos contra antígenos polisacáridos una enfermedad no común el número de casos positivos puede no representar la problemática de estos pacientes.

XI. RESULTADOS

En el estudio se incluyeron a 44 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, no se realizó la segunda determinación de anticuerpos a 13 pacientes, 9 pacientes del grupo control y 4 del grupo de casos, contando con los resultados de 31 pacientes, en el grupo de casos se contó con 15 pacientes, en el grupo control 16 pacientes.

Tabla I. Características basales por grupo.

	Grupo con infecciones respiratorias de repetición n= 15	Grupo control n= 16
Edad (años)*	7 (5-17)	8 (3- 13)
Género femenino n (%)	7 (46%)	10 (62%)
Acuden o acudieron a guardería	2 (21.3%)	5 (31.2%)
Rinitis alérgica n (%)	4 (26.6%)	4 (25%)
Rinitis alérgica y asma n (%)	11(73.3%)	12 (75%)
Alergia a la proteína de leche de vaca n (%)	3 (20%)	0 -
Dermatitis atópica n (%)	1 (6.6%)	1 (6.2%)
Urticaria y angioedema n (%)	1 (6.6%)	0 -

*Los datos se presentan como mediana y rango.

El resto de los datos se presentan como n y porcentaje.

Variables Demográficas

Del total de pacientes, 17 pacientes son niñas (54.8%), en el grupo de casos se encuentra un número de 7 (46.6%) y en el grupo de controles son 10 pacientes de género femenino (62.5%), sin diferencia entre los grupos ($p= 0.37$) (Tabla I).

En cuanto al rango de edad de los pacientes se encuentran de 2 a 17 años, con una mediana por grupo de 7 años (mínimo de 5 años y máximo de 17 años) para los casos y 8 años (mínimo de 3 años y máximo de 13 años) para los controles, sin encontrar diferencia entre los grupos ($p= 0.66$).

En cuanto a la variable de acuden o acudieron a guardería/ estancia, de los 31 pacientes, en el grupo de casos acuden el 2.13% ($n=2$), mientras que en el grupo de controles el 50% ($n=8$), encontrando una diferencia estadística entre los grupos ($p= 0.025$).

El estado nutricional se reportó en el grupo control el 100% en percentil normal para la edad tanto de peso como de talla, en el grupo de infecciones 3 (20%) de los pacientes con peso por debajo de la percentil 5 para la edad, con la talla respetada.

Las características demográficas y de laboratorio de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión están resumidas en la tabla I, usando mediana y rango para variables continuas y número y porcentaje para las variables categóricas.

Enfermedad alérgica

Se reporta un mayor porcentaje de pacientes con ambas enfermedades alérgicas: rinitis alérgica y asma en ambos de grupos, en 71.4% (n=11) de los casos y 80% (n=12) en controles (p=0.91), solo presentando 4 pacientes (26.6%) rinitis alérgica en el grupo de casos, en el grupo de control 4 pacientes (25%).

También se presentó dermatitis atópica en 1 paciente por grupo de casos y controles, en cuanto alergia alimentaria se reportó en el grupo de casos alergia a la proteína de leche de vaca en 3 pacientes (20%) (referida por interrogatorio, no se realizó reto alimentario para comprobación de la enfermedad).

En cuanto a la gravedad de la enfermedad alérgica en el grupo de casos en 13 pacientes se clasifico la rinitis alérgica en moderada grave persistente (86.6%), y en 2 pacientes (13.3%) como leve persistente. En el grupo control, 14 pacientes (87%) se clasificaron como fueron leve intermitente, y 2 pacientes (12.5%) moderada- grave persistente.

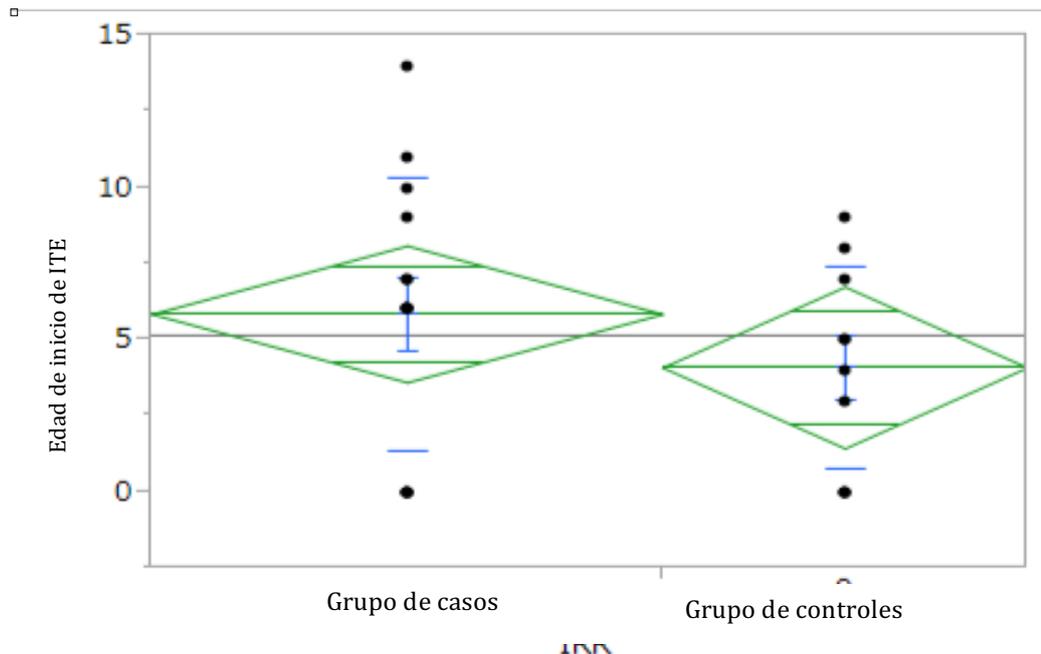
El asma al momento del interrogatorio en parcialmente controlado en el 100% de los casos y en el grupo control se clasifico a 10 pacientes (83.3%) como asma controlada y a 2 (16.6%) como parcialmente controlada.

Tratamiento de la enfermedad alérgica

En ambos grupos los pacientes se encuentran con tratamiento farmacológico para la enfermedad alérgica, siendo los esteroides intranasales y antihistamínicos administrados en el último mes en el 100% de los casos de los pacientes con rinitis alérgica. Para los pacientes con asma, los esteroides inhalados se encuentran en el 100% de los pacientes del grupo de casos, mientras que en el grupo control se encuentra su administración actual en 2 pacientes (12.5%).

Se reportó que se encuentran en administración de tratamiento inmunológico (inmunoterapia alérgeno específica) 10 pacientes (66.6%) del grupo de casos y 12 pacientes (75%) del grupo de controles, no se encontró diferencia entre la edad de inicio de la inmunoterapia en ambos grupos (p=0.6) (Grafica 1), en todos los casos el inicio de la inmunoterapia no era mayor a 6 meses de la fecha de valoración por el presente estudio.

Gráfica 1. Edad de inicio de tratamiento inmunológico.



Edad es representada en años. La línea gris representa la media global. El rombo verde representa la DE y media.

Infecciones respiratorias de repetición

Las infecciones respiratorias fueron evaluados en el grupo de casos, en el 100% de los casos se presentó rinoфарингитis de repetición (n=15), neumonía en 53% (n=8) sinusitis 40% (n=6), otitis media 33.3%(n=5).

Entre las comorbilidades encontramos la presencia de procedimientos quirúrgicos entre los casos, 2 pacientes con amigdalectomía y 1 paciente con mastoidectomía.

Determinación de respuesta de anticuerpos

Se realizó la medición de los títulos de los 14 serotipos de manera basal y posterior a la administración de la vacuna neumocócica, serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 8, 9V, 11A, 14, 18C, 19A, 19F y 23 del neumococo por el método de ELISA de tercera generación de acuerdo al protocolo estandarizado, siendo una respuesta adecuada cuando los títulos estén arriba de 1.3µg/ml por serotipo siendo necesario al menos estos niveles en el 50% de los serotipos en niños de 2 a 5 años y en más de 70% de los serotipos en niños mayores de 5 años de edad.

En la tabla II se enlista la mediana y el rango de los niveles cuantificados de los serotipos, tanto en el grupo de casos como en el control, reportándose diferencia entre los grupos en los niveles preinmunización en el serotipo S5 (p=0.19) y en el serotipo S8 (p=0.027), en

los niveles postinmunización se encontró diferencia entre grupos en los serotipos S5 ($p=0.003$) y S19F ($p=0.03$).

Tabla II. Niveles de serotipos pre y post por grupo.

SEROTIPO	PREINMUNIZACIÓN GRUPO CASOS	PREINMUNIZACIÓN GRUPO CONTROL	P	POSTINMUNIZACIÓN GRUPO CASOS	POSTINMUNIZACIÓN GRUPO CONTROL	P
S1	4.3 (0.4- 15.8)	1.45 (0.2- 6.4)	0.08	11.4 (5.5- 34.8)	11.35 (1.3- 30.8)	0.4
S3	0.9 (0.1- 2.2)	0.65 (0- 2.4)	0.38	1.85 (0.3- 4)	1.25 (0.3-4)	0.2
S4	1 (0- 5.5)	1.05 (0- 3.6)	0.93	7.05 (1.6- 14.2)	7.35 (0.5- 3.1)	0.9
S5	2 (0.7- 17.8)	1.3 (0- 2.9)	0.019*	12.45 (2.8- 27.2)	2.8 (0.7- 28.7)	0.003*
S6A	2.1 (0.5- 19.1)	2.5 (0- 16.8)	0.90	4.5 (0.3- 28.1)	3.2 (0- 45.9)	0.46
S6B	3.6 (0.4- 12.6)	3.35 (0.3- 15.7)	0.73	11.95 (1.2- 37)	15.65 (2.1- 41.1)	0.40
S8	1.9 (0.5- 17.1)	1.15 (0- 2.6)	0.027*	9.05 (6.1- 20.6)	9.95 (2- 30.3)	0.57
S9V	1.2 (0.2- 13.4)	0.4 (0.2- 3.9)	0.13	7.55 (1.1-49.5)	6.05 (0- 58)	0.64
S11A	1.4 (0.1- 12.3)	0.8 (0- 10.7)	0.32	8.1 (3.5- 13.3)	6.2 (1.2- 20.1)	0.17
S14	2.3 (0.7- 28.8)	3.5 (0- 20.8)	0.93	29.95 (13.3- 55.4)	30.5 (6.1- 74.4)	0.93
S18C	0.7 (0- 7.2)	0.65 (0- 3.5)	0.98	7 (2.1- 16.6)	8.25 (1.8- 36.6)	0.53
S19F	2.9 (0- 26.9)	5.55 (0- 23.6)	0.30	20.7 (2.1- 45.3)	6.2 (1.8- 42.8)	0.03*
S19A	8.1 (2.2- 44.4)	9.35 (0.4- 70.2)	0.88	21 (0- 54.1)	25.3 (3.2- 75.7)	0.58
S23	1.5 (0- 15.1)	1.7 (0- 13.1)	0.90	11.7 (2.2- 38.1)	8.65 (1.1- 53.6)	0.69

Los datos se reportan en mediana y rango.

* p estadísticamente significativa.

La mediana de la diferencia del nivel post- preinmunización por serotipo y por grupo se muestra en la tabla III, se encontró diferencia entre los grupos en el serotipo S5 ($p= 0.03$) y S19F ($p= 0.01$).

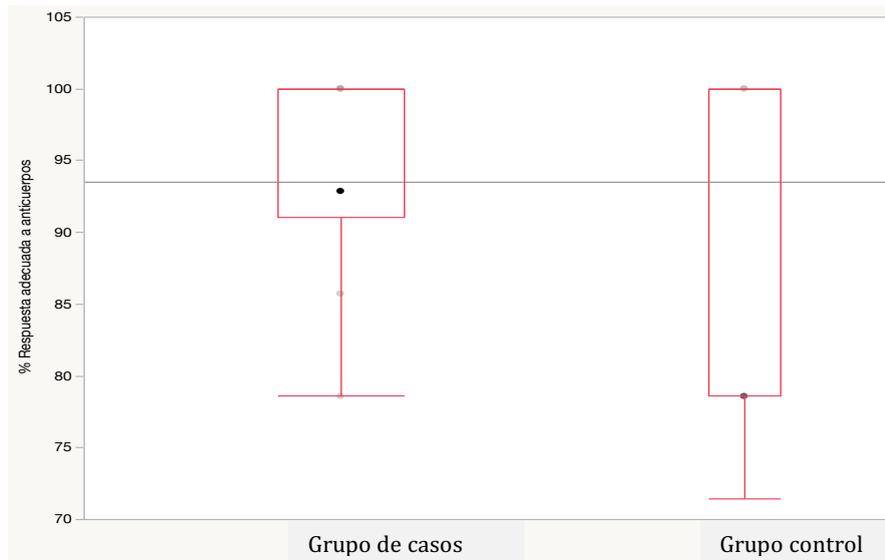
Tabla III. Mediana de la diferencia del nivel post- preinmunización cuantificado por serotipo y por grupo

SEROTIPOS	GRUPO CASOS	GRUPO CONTROL	p
S1	7.6	8	0.85
S3	0.6	0.4	0.50
S4	6.3	5.9	0.90
S5	8.8	1.9	0.03*
S6A	1.1	0.35	0.31
S6B	7.55	11.8	0.14
S8	6.15	8.6	0.05
S9V	5.6	5.6	0.93
S11A	4.55	3.95	0.70
S14	25.5	26.75	0.77
S18C	4.55	7.4	0.27
S19F	14.65	1.35	0.01*
S19A	6.7	10.15	0.61
S23	5.65	4.65	0.54

* p estadísticamente significativa.

En cuanto al porcentaje de la respuesta adecuada en la determinación global de anticuerpos contra antígeno polisacáridos en la determinación postinmunización (grafica 2), tomando como respuesta adecuada valores igual o mayor a $1.3\mu\text{g/ml}$, todos los pacientes tanto en el grupo de casos como en el grupo control se encuentran con una adecuada respuesta, en el grupo de los casos se encontró una mediana del 100% (IQR 91.07- 100%), el grupo control presentó una mediana de 100% (IQR 78.5- 100%), $p= 0.7$.

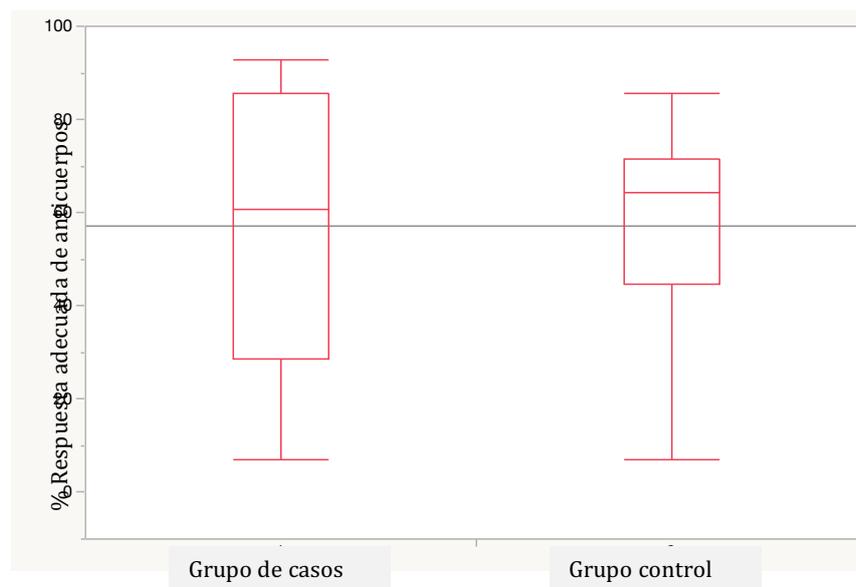
Grafica 2. Porcentaje de respuesta adecuada en la determinación de anticuerpos contra antígenos polisacáridos por grupo (*Tomando como respuesta adecuada niveles por serotipo $\geq 1.3\mu\text{g/ml}$)



Línea gris transversal representa la media global

Cuando se utiliza el criterio de respuesta adecuada una concentración $\geq 1.3\mu\text{g/ml}$ en aquellos serotipos que no hayan montado respuesta en la determinación basal, o 4 veces el valor en serotipos con niveles preinmunización menores a $4.4\mu\text{g/ml}$ y 2 veces el valor preinmunización en serotipos con niveles mayores a $4.4\mu\text{g/ml}$, encontramos una mediana del porcentaje de respuesta en el grupo de casos de 60.7% (IQR 28.5- 85.7%) y en el grupo control de 64.2% (IQR 44.6- 85.7%) sin encontrar diferencia entre los grupos ($p= 0.94$). (Grafica 3)

Grafica 3. Respuesta adecuada de anticuerpos postinmunización entre grupos considerando criterios más rigurosos.



Línea gris trasversal representa la media global

Bajo estos criterios, tenemos en el grupo de casos 8 pacientes que podrían diagnosticarse con SAD, en la tabla IV se enlista las características clínicas de estos pacientes, y en que serotipos se encontraron respuesta insuficiente, por su parte en la tabla V se muestran los niveles pre y post inmunización de estos pacientes.

Tabla IV. Características de pacientes con respuesta inadecuada en grupo de casos.

Paciente	Edad ⁺	Género	Alergia	Porcentaje de respuesta	Serotipo insuficiente	Infecciones
1	6	femenino	Rinitis alérgica	28.6%	3, 5, 6A, 6B, 8, 9V, 11A, 18C, 19A, 23	Neumonía, rinofaringitis
2	7	femenino	Rinitis alérgica	64.3%	3, 6A, 6B, 19F, 19A	Rinofaringitis
3	13	masculino	Rinitis alérgica y asma	35.7%	3, 5, 6A, 6B, 8, 11A, 14, 19A, 23	Rinofaringitis, sinusitis, bronquiolitis
4	6	femenino	Rinitis alérgica, asma, APLV	7.1%	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 11A, 14, 18C, 19F, 23	Rinofaringitis, bronquiolitis
5	9	masculino	Rinitis alérgica y asma	42.9%	1, 3, 4, 6A, 6B, 8, 11A, 19A	Neumonía, rinofaringitis, otitis
6	6	masculino	Rinitis alérgica y asma	28.6%	1, 3, 4, 6A, 6B, 9V, 11A, 18C, 19A, 23	Rinofaringitis,
7	7	masculino	Rinitis alérgica	28.6%	3, 4, 6A, 6b, 8, 9V, 11A, 18C, 19F, 19F	Rinofaringitis, sinusitis
8	9	femenino	Rinitis alérgica y asma	57.1%	1, 3, 5, 6A, 8, 18C	Rinofaringitis, bronquiolitis

⁺Edad se expresa en años.

Tabla V. Niveles de anticuerpos pre y post inmunización en pacientes con respuesta inadecuada (criterio riguroso).

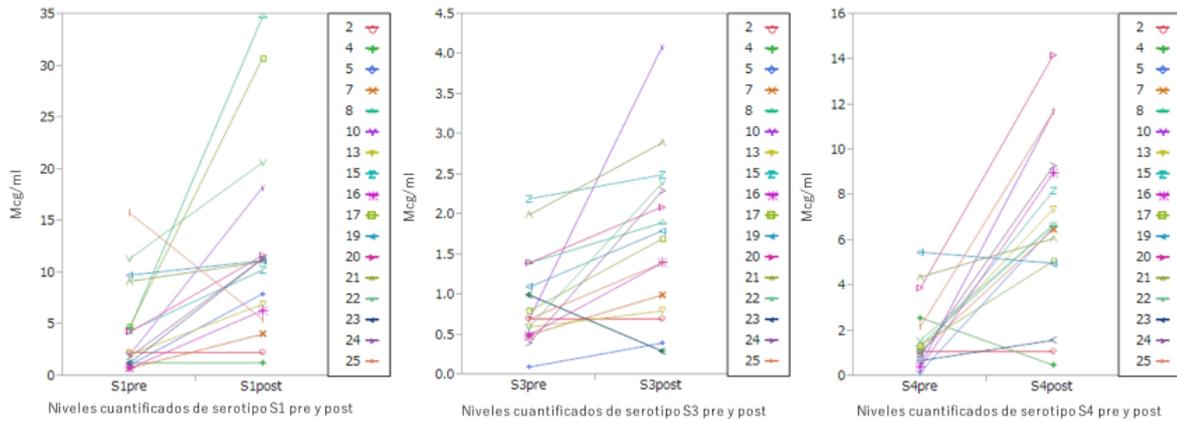
Paciente	S1pre	S1post	S3pre	S3post	S4pre	S4post	S5pre	S5post	S6Apre	S6Apost	S6Bpre	S6Bpost	S8pre	S8post	S9Vpre	S9Vpost	S11Apre	S11Apost	S14pre	S14post	S18Cpre	S18Cpost	S19Fpre	S19Fpost	S19Apre	S19Apost	S23pre	S23post
1	5.7	13.5	1.3	1.6	0.5	4.1	2.4	2.8	0.9	0.6	3.6	5.8	2.9	6.1	0.4	1.1	12.3	13.3	6.1	16.2	0.9	2.1	2.1	34.5	8.1	10.1	1.2	2.2
2	0.4	13.5	0.9	1.2	0.2	12	1.1	5.5	0.8	2.3	9.9	1.2	0.7	6.5	0.4	5.3	0.2	4.6	1.8	25.7	0.4	2.4	2.9	10.9	6.2	6.2	0.8	5
3	4.4	10.3	2.2	2.5	1	8.2	7.2	13	1.9	2.3	3.6	4.4	2.4	9.3	0.2	2.6	1.4	3.5	3.5	13.3	0.3	2.8	0	11.3	15.3	16.3	2.1	7.4
4	9.8	11.2	1.1	1.8	5.5	5	17.8	11	4.4	3	12.4	12.3	4	7.1	7	4.8	4.4	6.3	28.8	28	7.2	5.6	26.9	18	8.7	20.9	11	12
5	4.3	11.7	1.4	2.1	3.9	14.2	2	24	6.4	12.4	3.8	13.1	2.5	9.9	1.2	13.4	7.4	12.1	2.3	46.4	1.8	14.2	12.5	35.2	13.5	23.5	1.5	21.3
6	9.2	11.1	2	2.9	4.4	6.1	4.9	19	19.1	18	12.6	12.3	1.5	8.8	13.4	13.8	8.5	8.2	8.9	24	6.5	9.3	3.2	23.4	21.8	21.3	15.1	15.1
7	1.3	11.4	1	0.3	0.7	1.6	3.2	16.2	5	0.3	5.8	9.3	1.9	7	2.9	4.3	2.4	8.2	2.1	16.8	1.7	5.5	2.6	2.1	5	0	1.3	5.6
8	15.8	5.5	0.7	1.4	2.2	11.7	3.4	4.3	2.1	2.8	2.3	10	2.5	6.8	1.2	6.4	1.3	8.3	6.3	33.4	4.5	4.8	3.2	13.1	4.4	9.9	4.4	12.9

Niveles descritos en µg/ml. S pre: niveles preinmunización. S post: niveles postinmunización

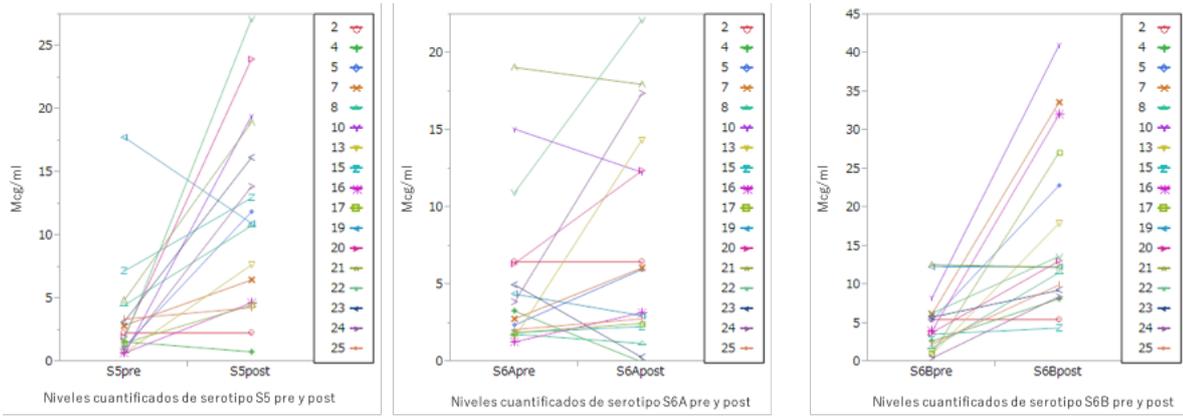
El comportamiento de los serotipos en forma global (ambos grupos) se ilustran en la gráfica 4 y en la tabla VI podemos encontrar su mediana y su rango intercuartil, se puede observar los serotipos con menor inmunogenicidad fueron 3 y 6A, a su vez los que mayor inmunogenicidad son los serotipos 19A y S14 en nuestra muestra.

Grafica 4. Niveles cuantificados de anticuerpos contra los diferentes serotipos en las determinaciones pre y postinmunización.

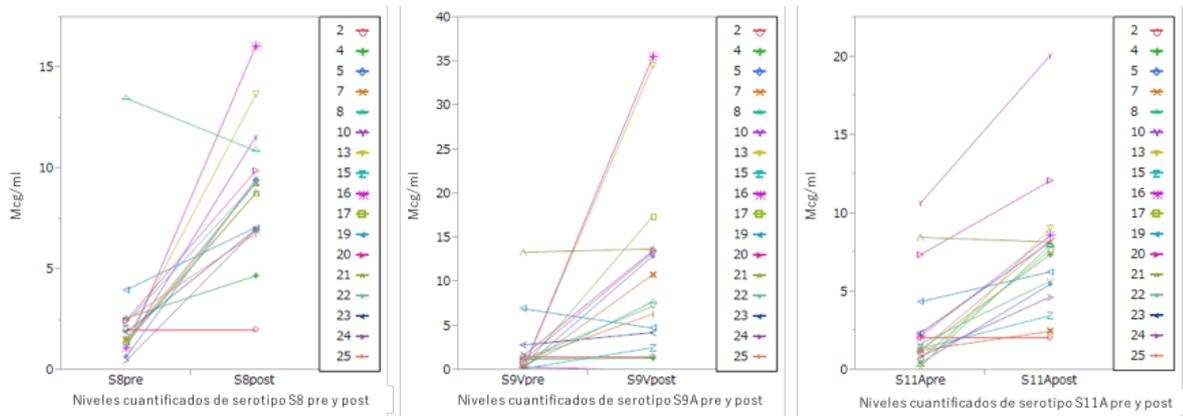
Graficas 4.1- 3. Niveles cuantificados de anticuerpo contra antígenos S1, S3, S4.



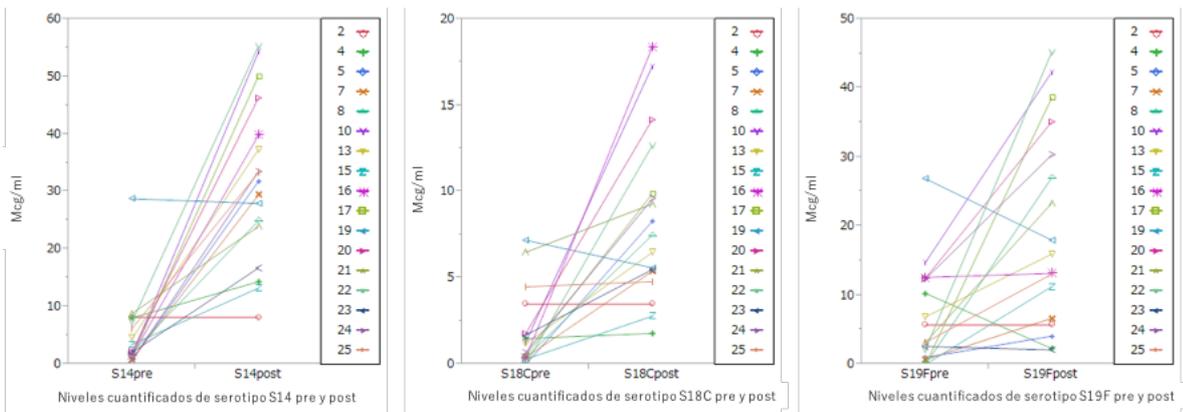
Graficas 4.4- 6. Niveles cuantificados de anticuerpo contra antígenos S5, S6A, S6B.



Graficas 4.7- 9. Niveles cuantificados de anticuerpo contra antígenos S8, S9V, S11A.



Graficas 4.10- 12. Niveles cuantificados de anticuerpo contra antígenos S14, S18C, S19F.



Graficas 4.13- 14. Niveles cuantificados de anticuerpo contra antígenos S19A, S23.

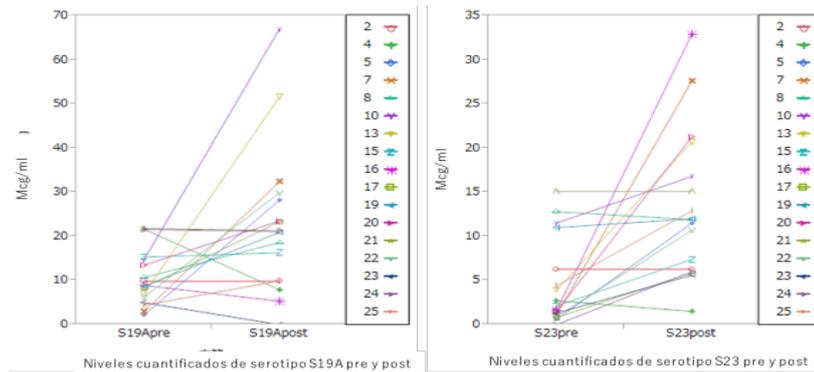


Tabla VI. Niveles pre y post inmunización globales por serotipo

SEROTIPO	PREINMUNIZACIÓN	POSTINMUNIZACIÓN
S1	2.1 (1- 4.8)	11.4 (6.1- 16.5)
S3	0.7 (0.5- 1.1)	1.55 (0.67- 2.3)
S4	1 (0.4- 2.2)	7.05 (5.0- 10.4)
S5	1.5 (0.9- 2.4)	6 (2.65- 14.4)
S6A	2.2 (1.2- 5)	3.2 (1.2- 12.9)
S6B	3.6 (1- 6.2)	12.2 (7.1- 28.4)
S8	1.4 (0.9- 2.4)	9.3 (6.95- 11.9)
S9V	0.6 (0.22- 1.5)	7 (3.8- 14.7)
S11A	1.3 (0.3- 3.3)	7.55 (3.45- 9.6)
S14	2.6 (1.4- 6.6)	30.5 (17.62- 47.1)
S18C	0.7(0.4- 1.7)	7.75 (3.8- 12.7)
S19F	3.5 (1- 12.4)	12.2 (4.5- 27.9)
S19A	8.7 (5- 15.3)	21.2 (9.8- 32.9)
S23	1.6 (0.9- 4.4)	11.25 (5.45- 17.7)

Niveles se expresan en mediana y rango intercuartil

XII. DISCUSIÓN

En los últimos años ha incrementado el conocimiento sobre las enfermedades inmunológicas mostrando una importante relación entre ellas, sugiriendo mecanismos fisiopatológicos compartidos, siendo una de las más estudiadas la relación entre inmunodeficiencias primarias y las enfermedades autoinmunes, sin embargo en la práctica clínica es mucho más frecuente ver trastornos alérgicos, por lo que el estudio entre inmunodeficiencias primarias y alergia resulta en un impacto importante.

Las primeras descripciones de la deficiencia específica de anticuerpos contra antígenos polisacáridos (SAD) se realizaron hace más de 30 años, sin embargo aún se encuentra en estudio su patogénesis, la historia natural de la enfermedad así como la relación que tiene con otro tipo de enfermedades inmunológicas como son las condiciones alérgicas. Recientemente algunos estudios reportan una asociación con enfermedad alérgica tanto respiratoria como alimentaria.

Nuestro estudio se concentró en pacientes que tienen el diagnóstico de una enfermedad respiratoria alérgica con mecanismo alérgico comprobado (pruebas cutáneas a aeroalérgenos positivas), con el fin de evaluar a aquellos que también padecen infecciones respiratorias de repetición para establecer una relación con SAD.

Se conformaron dos grupos de comparación, un grupo con infecciones respiratorias de repetición y otro sin ellas, las infecciones respiratorias de repetición es la principal manifestación clínica que sugiere SAD, dada por los criterios clínicos de la ESID, IUIS^(61, 62) y ampliamente reportado en la literatura.

La mediana de edad entre los pacientes que se incluyeron de ambos grupos fueron de 7 a 8 años de edad, teniendo un ligero predominio entre el género femenino en los dos grupos estudiados. Una variable considerada importante fue el antecedente o la presencia de acudir a guardería entre los pacientes con infecciones de repetición y los controles, encontrando diferencias entre los grupos, con una mayor exposición entre pacientes del grupo control, lo cual llama la atención ya que se esperaría que incrementaran la incidencia de infecciones.

El estado nutricional es un potencial confusor, ya que una de las causas de hipogammaglobulinemia o bien alteraciones inmunológicas funcionales son la

desnutrición. En nuestro estudio un 20% de los niños con infecciones de repetición presentaron bajo peso para la edad, mismos que tuvieron una respuesta de anticuerpos normal. El estado inflamatorio que condicionan las enfermedades alérgicas no controladas podría explicar el poco incremento de peso, sin embargo se necesita hacer un seguimiento de estos pacientes para poder establecer conclusiones.

En el estudio de Cheng y cols, resalta que un importante porcentaje de los pacientes con SAD tenían historia familiar de cáncer (43/75 pacientes representando el 57%), leucemia/linfoma 15%, artritis reumatoide 13%, enfermedad tiroidea 12% y lupus eritematoso sistémico con un 8%.⁽⁶⁰⁾ En nuestro estudio no se encontraron antecedentes de enfermedades autoinmunes en los pacientes estudiados en ambos grupos.

Observamos un importante predominio de pacientes que cursaban con ambas enfermedades alérgicas, tanto rinitis alérgica y asma, en ambos grupos, en el 71% de los casos y el 80% controles, condicionando a estos pacientes a una mayor inflamación alérgica que pudiera predisponer a algunos pacientes a infecciones o bien a exacerbaciones alérgicas. La gravedad del asma y de la rinitis mostraron diferencias entre los grupos, en el grupo de casos la gravedad más frecuentemente reportada en rinitis fue moderada- grave persistente, que involucra síntomas nasales más de 4 veces por semana por más de 4 semanas, con un deterioro en la calidad de vida, que pudieran confundirse con síntomas de procesos infecciosos. En cuanto al asma en el grupo de casos se clasificó como parcialmente controlado, significando presencia de síntomas bronquiales diurnos o recate con broncodilatador al menos 2 veces por semana, o síntomas nocturnos o alguna limitación de la actividad.

Importante señalar que los pacientes que se incluyeron en el estudio tenían un diagnóstico reciente de enfermedad alérgica, con un inicio de tratamiento inmunológico (inmunoterapia alérgeno específica) también reciente en ambos grupos, lo cual podría condicionar tanto a los síntomas respiratorios por alergia como a las posibles infecciones de repetición.

Las infecciones que se reportaron en el grupo de casos fueron rinofaringitis de repetición en todos los pacientes, neumonía en el 53%, sinusitis en el 40% y otitis media aguda en 33%.

En los estudios publicados, la mayoría de los niños con infecciones respiratorias recurrentes tienen una respuesta inmunológica normal. Si bien algunos estudios reportan una incidencia de SAD del 7 al 19% de los pacientes evaluados por infecciones de repetición ⁽⁵⁴⁾, estos estudios describen pacientes con historia de infecciones respiratorias graves, algunas de ellas documentadas por laboratorio, cultivos o estudios de imagen. ^(48, 60) Destacando infecciones de repetición 4 o más por año, de las cuales la neumonía representa cifras de hasta 42% en algunos estudios, también reportando de forma frecuente sinusitis e infecciones óticas particularmente en asociación con otorrea crónica asociada con riesgo de SAD (OD 4.6 p=0.02).⁽⁵⁴⁾

En nuestro estudio la historia de infecciones respiratorias de repetición no se asoció con un riesgo incrementado de SAD, esto puede reflejar la predominancia de los virus como agentes etiológicos en las infecciones respiratorias en niños, o la sobrevaloración de los síntomas respiratorios en pacientes con alergia no controlada. Sin embargo se necesita mayor número de pacientes y seguimiento para establecer asociación.

La interpretación de la respuesta de anticuerpos a la estimulación con la vacuna neumocócica en un reto clínico y un tanto controversial, con ciertas inconsistencias en los criterios sugeridos en la literatura internacional.

Generalmente se acepta como una respuesta adecuada títulos arriba de 1.3µg/ml por serotipo en la determinación postinmunización. Este valor de cohorte se estableció por ser considerado un nivel protector para enfermedades invasivas y respiratorias. ^(20, 25, 29, 33, 35, 39, 46, 48, 53, 55, 57) Algunos autores consideran una respuesta protectora aquellos serotipos que alcancen este título preinmunización inclusive si no presenta incremento después de la vacunación. ⁽⁶⁰⁾

Es necesario cubrir más del 50% de los serotipos en niños de 2 a 5 años y más de 70% de los serotipos en niños mayores de 5 años de edad. ^(29, 33, 35, 60)

Una recomendación alternativa sugiere usar como criterio de respuesta adecuada la elevación de 4 veces los títulos preinmunización de cada serotipo en caso de que el nivel haya sido menor a 4.4µg/ml, de haber sido mayor a 4.4 µg/ml será adecuada la respuesta si presenta al menos 2 veces los título preinmunización. ⁽³⁴⁾ Sin embargo en el último reporte del grupo de trabajo de la sección de Inmunología básica y clínica de la AAAI se

describe que la probabilidad de un incremento de 4 veces el título preinmunización se aproxima a cero cuando fue entre 4.4 a 10.3 mg/ml dependiendo del serotipo. ⁽³⁵⁾

Se realizó el análisis de los grupos considerando el criterio anterior, resultando en el grupo de casos 8 pacientes que podrían diagnosticarse con SAD por presentar en base a lo señalado una respuesta insuficiente, sin embargo al puntualizar en las cifras pre y postinmunización de los serotipos nos encontramos no solo con valores protectores sino con incrementos postinmunización bastante adecuados, por lo que no se considera útil para estos pacientes este criterio más riguroso.

Está claro que cada serotipo que se cuantifique tiene un grado de inmunogenicidad diferente, por lo tanto no todos son susceptibles a estimular con la misma efectividad la respuesta de anticuerpos.

En nuestro estudio se observó claramente lo anterior, de forma global los serotipos menos inmunogénicos fueron S3, S6A y los que mayor inmunogenicidad presentaron fueron los serotipos 19A y S14, este comportamiento se ha documentado antes en otros estudios con pacientes en abordaje inmunológico por infecciones respiratorias, inclusive en pacientes sanos, en un metaanálisis de la respuesta de anticuerpos antineumococcos reporto que no todos los individuos sanos montan respuestas a todos los serotipos presentes en la Pneumovax® 23, y que la inmunogenicidad de los diferentes serotipos es variable, reportando el serotipo 3 y 8 de los más inmunogénicos y el 6A, 9N, 14 y 23F como menos inmunogénicos.⁽⁶³⁾

Así mismo Espinosa and cols, reporto mayores inmunogenicidades en pacientes sanos menores de 5 años en el serotipo 1, seguidas del 14, mientras que los serotipos 6B y 23F fueron los que presentaron las menores. ⁽²⁹⁾

En un estudio prospectivo por Boyle y cols en pacientes con diagnóstico de SAD, reportaron la más baja inmunogenicidad a los serotipos 4, 9V, 15 y 23F, estos mismos autores proponen que la adecuada respuesta a 2 de estos 4 serotipos tiene un valor predictivo negativo de 98% para descartar SAD. ⁽⁵⁴⁾

La funcionalidad de los anticuerpos no solo está condicionada por la respuesta a la estimulación con la vacuna polisacárida, también se se llevan a otros mecanismos protectores como es la opsonización, activación del complemento y actividad fagocítica.

Por lo que será adecuado profundizar en otros estudios funcionales para poder tener una perspectiva de la funcionalidad de los anticuerpos, tales como ensayos opsofagocíticos, respuestas de anticuerpos a neoantígenos. ϕ X174, B cell ELISpot, entre otros. Se ha sugerido también que el mismo fenotipo pueda ser condicionado por fallas en diversos mecanismos inmunológicos. ^(54, 57, 60)

Así mismo las condiciones del huésped pueden variar en función de la edad, presencia de estimulación natural previa entre otros factores.

XIII. CONCLUSIONES

La relación descrita por otros autores entre enfermedad respiratoria alérgica y el SAD puede representar una forma de disregulación del sistema inmune que lleva a una inadecuada respuesta tanto a patógenos como a antígenos ambientales inocuos para la mayoría de la población.

En nuestro estudio no se encontró presencia de SAD en los pacientes con alergia e infecciones respiratorias de repetición considerando un nivel protector de 1.3 μ g/ml por serotipo, sugiriendo que los antecedentes de infecciones pudieran ser condicionados por exacerbación de enfermedad alérgica o infecciones de origen viral.

XIV. PERSPECTIVAS A FUTURO

Será importante mantener el seguimiento de los pacientes que se incluyeron en el estudio con fines de observación de la persistencia o mejoría de los síntomas respiratorios, así como medir nuevamente a los 12 meses la respuesta de anticuerpos contra antígenos, ya que existen estudios en donde se muestran tendencia a la baja en pacientes con infecciones de repetición.⁽⁶⁰⁾

Analizar el beneficio de revacunar a los pacientes que tuvieron una respuesta más baja y volver a determinar la cuantificación de los serotipos, algunos estudios plantean una mejoría clínica.⁽⁴⁸⁾

Se necesitará continuar con el reclutamiento de pacientes y su seguimiento para determinar si el SAD es un factor de riesgo para las infecciones de repetición en pacientes con alergia respiratoria.

XV. CRONOGRAMA

Actividad	Marzo-Junio 2016	Julio-Diciembre 2016	Enero-Junio 2017	Julio-Diciembre 2017	Enero-Febrero 2018
Elaboración del proyecto	X				
Trámite para aprobación en Comité de Investigación y Bioética de las Instituciones		X			
Reclutamiento de pacientes y recolección de datos		X	X		
Realización de determinación de anticuerpos en laboratorio		X	X		
Procesamiento de datos				X	
Análisis de la información				X	
Presentación de la información					X
Publicación y divulgación de resultados					X

XVI. REFERENCIAS

1. WAO white book on allergy: update 2013 [Internet]. 2013. Available from: <http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>
 2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2012;110. Available from: <http://www.ginasthma.org>
 3. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical Practice Guideline Allergic Rhinitis. *Otolaryngol -- Head Neck Surg* [Internet]. 2015;152(1 suppl):S1-43. Available from: http://oto.sagepub.com/content/152/1_suppl/S1
http://oto.sagepub.com/content/152/1_suppl/S1.full.pdf
http://oto.sagepub.com/content/152/1_suppl/S1.long
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644617>
 4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Review article Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 * Review Group : Allergy. 2008;63:8-160.
 5. Tharpe CA. Pediatric Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin NA* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;35(1):185-98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.003>
 6. Broek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
 7. van Drunen CM, Reinartz S, Wigman J, Fokkens WJ. Inflammation in Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(4):621-9.
 8. Ramakrishnan JB, Kingdom TT, Ramakrishnan VR. Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. Their Impact on Lower Airways. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;33(1):45-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2012.10.009>
 9. By O, Goldberg M, Doughty D, Lawrence K. GINA 2016. 2016;(June).
 10. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic a., Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(8):976-97.
 11. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedón JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* [Internet]. 2015;70(2):n/a - n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.12729>
 12. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 1):1403-6.
 13. Castro-Rodríguez J. Relación entre asma e infecciones virales. *An Pediatría*. 2007;67(2):161-8.
 14. Smits HH, Hiemstra PS, Prazeres da Costa C, Ege M, Edwards M, Garn H, et al. Microbes and asthma: Opportunities for intervention. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016;137(3):690-7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674916001238>
 15. von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis - The epidemiological evidence. *Immunobiology*. 2007;212(6):433-9.
 16. Juhn YJ. Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;134(2):247-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.024>
 17. Gonzales-van Horn SR, Farrar JD. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2015;98(August):1-10. Available from: <http://www.jleukbio.org/cgi/doi/10.1189/jlb.3RU0315-099R>
-

18. Kloepper KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;133(5):1301–7.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.030>
19. Iikura M, Hojo M, Koketsu R, Watanabe S, Sato A, Chino H, et al. The importance of bacterial and viral infections associated with adult asthma exacerbations in clinical practice. *PLoS One*. 2015;10(4):1–10.
20. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Isaeian A, et al. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *Am J Otolaryngol*. 2008;29(6):385–92.
21. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res* [Internet]. Springer US; 2016; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-016-8784-z>
22. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):1–7.
23. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):696–726.
24. Kindle G, Gathmann B, Grimbacher B. The use of databases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014;14(6):501–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225780>
25. Wall LA, Dimitriades VR, Sorensen RU. Specific Antibody Deficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;35(4):659–70. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889856115000521>
26. Edgar D, Ehl S. ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID. 2014;1–9.
27. De Vries E, Driessen G. Educational paper: Primary immunodeficiencies in children: A diagnostic challenge. *Eur J Pediatr*. 2011;170(2):169–77.
28. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - From foetus to toddler. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2012;101(2):120–7.
29. Espinosa-Padilla SE, Murata C, Estrada-Parra S, Santos-Argumedo L, Mascareñas C, Franco-Paredes C, et al. Immunogenicity of A 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Mexican Children. *Arch Med Res*. 2012;43(5):402–5.
30. Zhang X, Simmerman K, Yen-Lieberman B, Daly TM. Impact of analytical variability on clinical interpretation of multiplex pneumococcal serology assays. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(7):957–61.
31. Moens L, Wuyts M, Meyts I, De Boeck K, Bossuyt X. Human memory B lymphocyte subsets fulfill distinct roles in the anti-polysaccharide and anti-protein immune response. *J Immunol* [Internet]. 2008;181(8):5306–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18832686?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=4
32. Balloch A, Licciardi P V., Tang MLK. Serotype-specific anti-pneumococcal IgG and immune competence: Critical differences in interpretation criteria when different methods are used. *J Clin Immunol*. 2013;33(2):335–41.
33. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;130(3 SUPPL.):S1–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.002>
34. Kamchaisatian W, Wanwatsuntikul W, Slesman JW, Tangsinmankong N. Validation of current joint

-
- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and American College of Allergy, Asthma and Immunology guidelines for antibody response to the 23-valent pneumococcal vaccine using a population of HIV-infected children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1336-41.
35. Hare ND, Smith BJ, Ballas ZK. Antibody response to pneumococcal vaccination as a function of preimmunization titer. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; 2009;123(1):195-200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.021>
36. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: Long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;30(30):4435-44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.052>
37. Sorensen RU, Leiva LE, Javier FC, Sacerdote DM, Bradford N, Butler B, et al. Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1998;102(2):215-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9723664>
38. Leiva LE, Monjure H, Sorensen RU. Modulatory Role of Intravenous Gammaglobulin (IgIV) on the in vitro Antibody Response to a Pneumococcal Polysaccharide Antigen. *J Clin Immunol*. 2015;35(2):206-12.
39. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, Siegrist C-A, Laffitte E, Gabay C, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases--a longitudinal study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. Arthritis Research & Therapy; 2015;17(1):151. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84932118374&partnerID=tZ0tx3y1>
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84933502748&partnerID=tZ0tx3y1>
40. Schatorjé EJH, de Jong E, van Hout RWNM, García Vivas Y, de Vries E. The Challenge of Immunoglobulin-G Subclass Deficiency and Specific Polysaccharide Antibody Deficiency – a Dutch Pediatric Cohort Study. *J Clin Immunol* [Internet]. 2016;36:141-8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-016-0236-y>
41. Finocchi A, Angelini F, Chini L, Di Cesare S, Cancrini C, Rossi P, et al. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(6):443-7.
42. Abraham RS. Relevance of antibody testing in patients with recurrent infections. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; 2012;130(2):558-9.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.013>
43. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Mohammadinejad P, Rezaei N. The approach to children with recurrent infections. *Iran J Allergy, Asthma Immunol*. 2012;11(2):89-109.
44. de Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2011;no - no. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2249.2011.04461.x>
45. Alkhatir SA. Review Article Approach to the child with recurrent infections: 77-82.
46. Epstein M. Selective deficiency in pneumococcal antibody in children with recurrent infections.pdf. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;125-31.
47. Schaballie H, Vermeulen F, Verbinnen B, Frans G, Vermeulen E, Proesmans M, et al. Value of allohaemagglutinins in the diagnosis of a polysaccharide antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(2):271-9.
48. Ruuskanen O, Nurkka A, Helminen M, Viljanen MK, Käyhty H, Kainulainen L. Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: A controlled study with follow-up. *Clin Exp Immunol*. 2013;172(2):238-44.
49. Javier FC, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a
-

-
- pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2000;84(1):25–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10674561>
50. Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(1):34–8.
51. Lim M, Jeyarajah K, Jones P, Pandya H, Gaillard E, Pandya H, et al. Specific antibody deficiency in children with chronic wet cough. 2012;(September 2006):478–80. Available from: <http://hdl.handle.net/2381/12960>
52. Estrada J, Najera M, Pounds N, Catano G, Infante AJ. Clinical and Serologic Response to the 23-valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Children and Teens with Recurrent Upper Respiratory Tract Infections and Selective Antibody Deficiency. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2016;35(2):205–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPPLP:landingpage&an=00006454-201602000-00018>
53. van Kessel DA, van Velzen-Blad H, van den Bosch JMM, Rijkers GT. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown aetiology. *Eur Respir J*. 2005;25(3):482–9.
54. Boyle RJ, Le C, Balloch a, Tang ML-K. The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clin Exp Immunol*. 2006;146(3):486–92.
55. Quezada A, Norambuena X, Inostroza J, Rodr??guez J. Specific antibody deficiency with normal immunoglobulin concentration in children with recurrent respiratory infections. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. SEICAP; 2015;43(3):292–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.07.009>
56. AAP. Pneumococcal infections. In: Pickering L, Baker C, Long S, Kimberlin D, Long S, editors. *Red Book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 524-35.
57. Paris K, Sorensen R. Assessment and clinical interpretation of polysaccharide antibody responses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:462-4.
58. CDCP. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:1-24.
59. PNEUMOVAX 23 (pneumococcal vaccine polyvalent) sterile, liquid vaccine for intramuscular or subcutaneous injection - prescribing information. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/pneumovax_23/pneumovax_pi.pdf (Accessed on October 24, 2013).
60. Cheng YK, et al. Clinical and laboratory characteristics of 75 patients with specific polysaccharide antibody deficiency syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:306–311.
61. Aziz Bousfiha, Leila Jeddane, Capucine Picard' Fatima Ailal, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* (2018) 38:129–143
62. Capucine Picard' H. Bobby Gaspar' Waleed Al-Herz, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* (2018) 38:96–128.
63. Go, ES. Ballas, ZK. Anti- pneumococcal antibody in normal subjects: A meta-analysis. (*J Allergy Clin Immunol* 1996;9&205-15.
-

XVII. ANEXOS

ANEXO I. CLASIFICACIÓN DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Comité Internacional de Expertos de las Sociedades Inmunológicas (IUIS Expert Committee Classification of Primary Immunodeficiencies)

IUIS Expert Committee Classification of Primary Immunodeficiencies
1. Inmunodeficiencias combinadas
2. Síndromes bien definidos
3. Predominantemente de anticuerpos
4. Enfermedades linfoproliferativas
5. Defectos de fagocitos
6. Defectos en la inmunidad innata
7. Enfermedades autoinflamatorias
8. Deficiencias del complemento
9. Fenocopias

ANEXO 2. Señales de alarma de Inmunodeficiencias Primarias por la Fundación Jeffrey Modell

10 Señales de Peligro de la Inmunodeficiencia Primaria

La inmunodeficiencia primaria (Primary Immunodeficiency, PI) hace que los niños y los adultos tengan infecciones que reaparecen con frecuencia y que son inusualmente difíciles de curar. 1:500 personas están afectadas por una de las inmunodeficiencias primarias conocidas. Si usted o alguien a quien usted conoce está afectado por dos o más de las siguientes señales de peligro, hable con un médico acerca de la posible presencia de la inmunodeficiencia primaria subyacente.



Presentado como servicio público por:



Estas señales de peligro fueron presentadas por el Comité de Asesoramiento Médico de la Fundación Jeffrey Modell. Se recomienda enfáticamente la consulta a especialistas de inmunodeficiencia primaria.

Para obtener más información o remisiones, comuníquese con la Fundación Jeffrey Modell, 866-NFO.4JA | info4pi.org

ANEXO 3. VALORES NORMALES PARA EDAD DE BIOMETRIA HEMÁTICA

TABLA 14-1

ÍNDICES DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS ESPECÍFICOS POR EDADES

Edad	Hb (g/dl)*	Hto (%)*	VCM (fl)*	CHCM (g/dl hematíes)*	Reticulocitos	Leucocitos ($\times 10^3/ml$) [†]	Plaquetas ($10^3/ml$) [†]
26-30 semanas de gestación [‡]	13,4 (11)	41,5 (34,9)	118,2 (106,7)	37,9 (30,6)	—	4,4 (2,7)	254 (180-327)
28 semanas	14,5	45	120	31	(5-10)	—	275
32 semanas	15	47	118	32	(3-10)	—	290
A término [§] (cordón)	16,5 (13,5)	51 (42)	108 (98)	33 (30)	(3-7)	18,1 (9-30) [†]	290
1-3 días	18,5 (14,5)	56 (45)	108 (95)	33 (29)	(1,8-4,6)	18,9 (9,4-34)	192
2 semanas	16,6 (13,4)	53 (41)	105 (88)	31,4 (28,1)	—	11,4 (5-20)	252
1 mes	13,9 (10,7)	44 (33)	101 (91)	31,8 (28,1)	(0,1-1,7)	10,8 (4-19,5)	—
2 meses	11,2 (9,4)	35 (28)	95 (84)	31,8 (28,3)	—	—	—
6 meses	12,6 (11,1)	36 (31)	76 (68)	35 (32,7)	(0,7-2,3)	11,9 (6-17,5)	—
6 meses-2 años	12 (10,5)	36 (33)	78 (70)	33 (30)	—	10,6 (6-17)	(150-350)
2-6 años	12,5 (11,5)	37 (34)	81 (75)	34 (31)	(0,5-1)	8,5 (5-15,5)	(150-350)
6-12 años	13,5 (11,5)	40 (35)	86 (77)	34 (31)	(0,5-1)	8,1 (4,5-13,5)	(150-350)

TABLA 14-1

ÍNDICES DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS ESPECÍFICOS POR EDADES (cont.)

Edad	Hb (g/dl)*	Hto (%)*	VCM (fl)*	CHCM (g/dl hematíes)*	Reticulocitos	Leucocitos ($\times 10^3/ml$) [†]	Plaquetas ($10^3/ml$) [†]
12-18 años							
Hombres	14,5 (13)	43 (36)	88 (78)	34 (31)	(0,5-1)	7,8 (4,5-13,5)	(150-350)
Mujeres	14 (12)	41 (37)	90 (78)	34 (31)	(0,5-1)	7,8 (4,5-13,5)	(150-350)
ADULTO							
Hombres	15,5 (13,5)	47 (41)	90 (80)	34 (31)	(0,8-2,5)	7,4 (4,5-11)	(150-350)
Mujeres	14 (12)	41 (36)	90 (80)	34 (31)	(0,8-4,1)	7,4 (4,5-11)	(150-350)

*Los datos son medias (± 2 DE).

†Los datos son medias (± 2 DE).

‡Los valores son de muestras fetales.

§1 mes, la hemoglobina capilar es superior a la venosa: 1 h: 3,6 g de diferencia; 5 días: 2,2 g de diferencia; 3 semanas: 1,1 g de diferencia.

¶Media (intervalo de confianza al 95%).

CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; Hb, hemoglobina; Hto, hematocrito; VCM, volumen corpuscular medio.

Datos tomados de Forestier F, Dattos F, Galacteros F, et al: Hematologic values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res* 1986;20:342; Oski FA, Naiman JL: Hematological problems in the newborn infant. Philadelphia, WB Saunders, 1982; Nathan D, Oski FA: Hematology of infancy and childhood. Philadelphia, WB Saunders, 1998; Matoth Y, Zaizor K, Varsano I, et al: Postnatal changes in some red cell parameters. *Acta Paediatr Scand* 1971;60:317; and Wintrobe MM: Clinical hematology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

TABLA 14-6

RECUENTO LEUCOCITARIO DIFERENCIAL ESPECÍFICO POR EDADES

Edad	Leucocitos totales*	Neutrófilos [†]		Linfocitos		Monocitos		Eosinófilos	
	Media (límites)	Media (límites)	%	Media (límites)	%	Media	%	Media	%
Nacimiento	18,1 (9-30)	11 (6-26)	61	5,5 (2-11)	31	1,1	6	0,4	2
12 h	22,8 (13-38)	15,5 (6-28)	68	5,5 (2-11)	24	1,2	5	0,5	2
24 h	18,9 (9,4-34)	11,5 (5-21)	61	5,8 (2-11,5)	31	1,1	6	0,5	2
1 semana	12,2 (5-21)	5,5 (1,5-10)	45	5 (2-17)	41	1,1	9	0,5	4
2 semanas	11,4 (5-20)	4,5 (1-9,5)	40	5,5 (2-17)	48	1	9	0,4	3
1 mes	10,8 (5-19,5)	3,8 (1-8,5)	35	6 (2,5-16,5)	56	0,7	7	0,3	3
6 meses	11,9 (6-17,5)	3,8 (1-8,5)	32	7,3 (4-13,5)	61	0,6	5	0,3	3
1 año	11,4 (6-17,5)	3,5 (1,5-8,5)	31	7 (4-10,5)	61	0,6	5	0,3	3
2 años	10,6 (6-17)	3,5 (1,5-8,5)	33	6,3 (3-9,5)	59	0,5	5	0,3	3
4 años	9,1 (5,5-15,5)	3,8 (1,5-8,5)	42	4,5 (2-8)	50	0,5	5	0,3	3
6 años	8,5 (5-14,5)	4,3 (1,5-8)	51	3,5 (1,5-7)	42	0,4	5	0,2	3
8 años	8,3 (4,5-13,5)	4,4 (1,5-8)	53	3,3 (1,5-6,8)	39	0,4	4	0,2	2
10 años	8,1 (4,5-13,5)	4,4 (1,5-8,5)	54	3,1 (1,5-6,5)	38	0,4	4	0,2	2
16 años	7,8 (4,5-13)	4,4 (1,8-8)	57	2,8 (1,2-5,2)	35	0,4	5	0,2	3
21 años	7,4 (4,5-11)	4,4 (1,8-7,7)	59	2,5 (1-4,8)	34	0,3	4	0,2	3

*Número de leucocitos $\times 10^3/\mu l$; los límites son cálculos con intervalos de confianza al 95%; los porcentajes representan el recuento diferencial.

†Entre los neutrófilos hay células en banda a todas las edades y un pequeño número de metamielocitos y mielocitos en los primeros días de vida.

Adaptado de Cairo MS, Brauhu F: Blood and blood-forming tissues. En Randolph AM (ed): Pediatrics, 21st ed. New York, McGraw-Hill, 2003.

ANEXO 4. VALORES NORMALES PARA EDAD DE INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS Y SUBCLASES DE IGG

TABLA 15-3
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INMUNOGLOBULINAS*

Edad	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgE (UI/ml)
Sangre de cordón umbilical (a término)	1.121 (636-1.606)	13 (6,3-25)	2,3 (1,4-3,6)	0,22 (0,04-1,28)
1 mes	503 (251-906)	45 (20-87)	13 (1,3-53)	
6 semanas				0,69 (0,08-6,12)
2 meses	365 (206-601)	46 (17-105)	15 (2,8-47)	
3 meses	334 (176-581)	49 (24-89)	17 (4,6-46)	0,82 (0,18-3,76)
4 meses	343 (196-558)	55 (27-101)	23 (4,4-73)	
5 meses	403 (172-814)	62 (33-108)	31 (8,1-84)	
6 meses	407 (215-704)	62 (35-102)	25 (8,1-68)	2,68 (0,44-16,3)
7-9 meses	475 (217-904)	80 (34-126)	36 (11-90)	2,36 (0,76-7,31)
10-12 meses	594 (294-1.069)	82 (41-149)	40 (16-84)	
1 año	679 (345-1.213)	93 (43-173)	44 (14-106)	3,49 (0,80-15,2)
2 años	685 (424-1.051)	95 (48-168)	47 (14-123)	3,03 (0,31-29,5)
3 años	728 (441-1.135)	104 (47-200)	66 (22-159)	1,80 (0,19-16,9)
4-5 años	780 (463-1.236)	99 (43-196)	68 (25-154)	8,58 (1,07-68,9) [†]
6-8 años	915 (633-1.280)	107 (48-207)	90 (33-202)	12,89 (1,03-161,3) [‡]
9-10 años	1.007 (608-1.572)	121 (52-242)	113 (45-236)	23,6 (0,98-570,6) [§]
14 años				20,07 (2,06-195,2)
Adultos	994 (639-1.349)	156 (56-352)	171 (70-312)	13,2 (1,53-114)

*Los números entre paréntesis corresponden a intervalos de confianza (IC) al 95%.

[†]Datos de IgE para 4 años.

[‡]Datos de IgE para 7 años.

[§]Datos de IgE para 10 años.

Tomado de Kjellman NM, Johansson SG, Roth A: Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin Allergy 1976;6:51-59; Jolliff CR, Cost KM, Stivins PC, et al: Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. Clin Chem 1982;28:126-128; and Zetterström O, Johansson SG: IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy: A diagnostic approach. Allergy 1981;36(8):537-547.

TABLA 15-5
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE SUBCLASES DE IGG*

Edad (años)	IgG1 (mg/dl)	IgG2 (mg/dl)	IgG3 (mg/dl)	IgG4 (mg/dl)
0,5-1	290 (140-620)	58 (41-130)	41 (11-85)	0,2 (0-0,8)
1-1,5	350 (170-650)	62 (40-140)	42 (12-87)	3 (0-26)
1,5-2	400 (220-720)	80 (50-180)	44 (14-91)	7 (0-41)
2-3	450 (240-780)	95 (55-200)	46 (15-93)	14 (0-69)
3-4	480 (270-810)	115 (65-220)	48 (16-96)	20 (1-94)
4-6	500 (300-840)	130 (70-250)	50 (17-97)	26 (2-116)
6-9	570 (350-910)	170 (85-330)	54 (20-100)	37 (3-158)
9-12	600 (370-930)	210 (10-400)	58 (22-109)	47 (4-190)
12-18	580 (370-910)	260 (110-480)	63 (24-116)	49 (5-196)
Adultos	500 (280-800)	300 (115-570)	64 (24-120)	35 (5-125)

*Los números entre paréntesis corresponden a intervalos de confianza (IC) al 95%.

Tomado de Schauer U, Stemberg F, Rieger CH, et al: IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. Clin Chem 2003;49(11):1924-1929

ANEXO 5. TABLA DE SEROTIPOS ENCONTRADOS EN VACUNAS DE NEUMOCOCO

Serotipos	PCV7	PCV10	PCV13	PPV23
1	-	X	X	X
2	-	-	-	X
3	-	-	X	X
4	X	X	X	X
5	-	X	X	X
6A	-	-	X	-
6B	X	X	X	X
7F	-	X	X	X
8	-	-	-	X
9N	-	-	-	X
9V	X	X	X	X
10A	-	-	-	X
11A	-	-	-	X
12F	-	-	-	X
14	X	X	X	X
15B	-	-	-	X
17F	-	-	-	X
18C	X	X	X	X
19A	-	-	X	X
19F	X	X	X	X
20	-	-	-	X
22F	-	-	-	X
23F	X	X	X	X
33F	-	-	-	X

Abreviaturas: PCV7 vacuna conjugada heptavalente, PVC10 vacuna conjugada 10valente, PCV13 vacuna conjugada 13valente, PPV23 vacuna conjugada 23valente.

ANEXO 6. TABLA DE VARIABLES

Variable	Definición	Relación	Categoría	Unidad de medición
Género	Características fenotípicas de genitales externos que clasifican al individuo en masculino o femenino.	Variable independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	Masculino. Femenino.
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico.	Variable independiente.	Cuantitativa discreta.	Años.
Asma alérgica	Enfermedad inflamatoria bronquial crónica con mecanismo alérgico probado y con síntomas cardinales: tos, disnea, opresión tórax, sibilancias).	Variable independiente.	Cualitativa ordinal.	Asma controlada. Asma parcialmente controlada Asma no controlada.
Rinitis alérgica	Enfermedad inflamatoria del recubrimiento de la nariz con mecanismo alérgico probado, caracterizada por rinorrea, estornudos, obstrucción nasal y prurito nasal.	Variable independiente.	Cualitativa ordinal.	Rinitis alérgica leve intermitente. Rinitis alérgica leve persistente. Rinitis alérgica moderada- grave persistente.
Infecciones vías aéreas de repetición	Cualquiera de: Más de 6 cuadros de rinofaringitis en el último año. Más de 4 otitis media aguda en el último año. Más de 2 sinusitis en el último año. Más de 2 neumonías en el último año.	Variable dependiente.	Cualitativa nominal policotómica.	Rinofaringitis. Otitis media aguda. Sinusitis. Neumonía.
Respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos	Capacidad de elevar anticuerpos de tipo IgG contra antígenos polisacáridos en niveles protectores.	Variable independiente	Cualitativa ordinal.	Respuesta adecuada. Respuesta parcial. Respuesta deficiente.

ANEXO 7. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Determinación de anticuerpos a antígenos polisacáridos en niños con alergia respiratoria e infecciones respiratorias de repetición”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ID Estudio: _____ Nombre: _____
Teléfonos de contacto: _____
Registro Hospital: _____ Fecha de Nacimiento: ___/___/___ Sexo (M) (F)
INP HIM Fecha de Recolección: ___/___/___ Edad actual: _____

Origen (Del. o Mpio.): _____ Residencia (Del. o Mpio.): _____

Médico o Institución de Referencia: _____
G___ P___ C___ A___ SDG ___ (Parto) (Cesárea) Causa: _____
Peso Nac: _____ Talla Nac: _____ Apgar: _____
Lactancia Materna (SI) (NO) → Tiempo exclusivo _____ Tiempo complementaria _____
Ablactación _____ Consanguinidad / Perdidas tempranas _____
Tipo Sanguíneo: _____ Religión _____

Fecha/Edad Inicio de Síntomas _____ Diagnóstico de Referencia*: ()
Fecha/edad sospecha SAD _____ * 1. IVAS de Repetición.
Fecha/Edad Referencia Lab _____ 2. Sinusitis.
Fecha/ Edad 1ª Toma _____ 3. Otitis.
Fecha/ Edad 2ª Toma _____ 4. Neumonía.
Diagnóstico Actual: _____ 5. Deficiencia Selectiva de Anticuerpos.
6. Otra: _____

Autoinmunidad (Sí) (No) Características: _____
Neoplasias (Sí) (No) Características: _____
Enf. Genéticas (Sí) (No) Características: _____
Inmunodeficiencias (Sí) (No) Características: _____

Enfermedad Alérgica (¿Cuál?) _____
Inicio de síntomas: fecha/ edad: _____
Diagnóstico de Enfermedad: _____
Sensibilizaciones en pruebas cutáneas: _____

Tratamiento farmacológico: _____
Tratamiento con ITE: Inicio Fecha/ Edad: _____ Respuesta: buena/ regular/ mala: _____

Infecciones

Sinusitis	(Sí) (No) Características: _____
Otitis	(Sí) (No) Características: _____
Laringitis	(Sí) (No) Características: _____
Faringoamigdalitis	(Sí) (No) Características: _____
Bronquitis	(Sí) (No) Características: _____
Bronquiolitis	(Sí) (No) Características: _____
Gastrointestinales	(Sí) (No) Características: _____
Vías Urinarias	(Sí) (No) Características: _____
Meningitis	(Sí) (No) Características: _____
Mucocutáneas	(Sí) (No) Características: _____
Abscesos	(Sí) (No) Características: _____
Sepsis	(Sí) (No) Características: _____
Otros	(Sí) (No) Características: _____

Complicaciones (Sí) (No) Características: _____

Hospitalizaciones (Sí) (No) Características: _____
(Número / Fecha / Causa) _____

Aislamientos (Sí) (No) Características: _____

Tratamientos utilizados

Antibióticos No. Aproximado de Eventos que requirieron antibiótico
Antes de Vacunación _____
Después de Vacunación _____
Antibióticos utilizados _____
Gammaglobulina (Sí) (No) Características: _____
Inmunoterapia (Sí) (No) Características: _____
Inmunoestimulante (Sí) (No) Características: _____
Antihistamínico (Sí) (No) Características: _____
Inmunosupresores (Sí) (No) Características: _____
Otros (Sí) (No) Características: _____

Vacunación Contra Neumococo:

Vacuna Conjugada				Vacuna Polisacárida			
(Sí)	(No)	(Sí)	(No)	(Sí)	(No)	(Sí)	(No)
Dosis	Fecha	Dosis	Fecha	Dosis	Fecha	Dosis	Fecha
Primera		Primera					
Segunda							
Tercera		Segunda					
Cuarta							

Toma	Fecha	1	3	4	5	6A	6B	8	9V	11A	14	18C	19F	19A	23
1 ^a															
2 ^a															

SAD (Si) (No)

Evolución Post Vacuna:

LABORATORIOS

FECHA	Hb	Hct	Leucos	NT	LT	MT	ET	PI	IgA	IgG	IgM	IgE	C3	C4

FECHA	CD3	CD4	CD8	CD16+56	CD19	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	NBT

Otros Laboratorios

Fecha	Descripción

ANEXO 8. CARTA DE CONSENTIMIENTO Y ASENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Determinación de anticuerpos a antígenos polisacáridos en niños con asma, rinitis alérgica con y sin infecciones respiratorias de repetición”

Se le invita a su hijo(a) a participar en este estudio de investigación. Es necesario que usted decida si participará o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico del estudio cualquier duda al respecto.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Cuando un niño(a) presenta una alergia, como el asma o la rinitis, hay más riesgo de presentar infecciones respiratorias, pero también puede estar asociada una enfermedad de las defensas, en la que los anticuerpos no funcionan adecuadamente y que está sea la causa de las infecciones, teniendo un curso más grave de la enfermedad. Para conocer el estado de las defensas de un niño(a) es necesario realizar estudios de sangre para identificar si están funcionando correctamente o no, y así poder conocer una de las posibles causas de las infecciones.

¿En qué consiste el estudio?

El estudio consiste en recabar datos de la historia clínica del paciente y realizar el estudio del funcionamiento de sus anticuerpos. La forma de evaluar la respuesta de los anticuerpos es por medio de la toma de muestra sanguínea antes y después de la aplicación de la vacuna de neumococo 23valente, y así poder comparar como responden los anticuerpos y las células de las defensas en el cuerpo del paciente.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Pueden participar en el estudio pacientes de 2 a 18 años, con diagnóstico de asma, rinitis alérgica o ambas, con pruebas de alergia (realizadas en la piel) que hayan salido positivas. Algunos de los participantes también presentan infecciones de repetición en el último año, siendo cualquiera de: más de 6 cuadros de rinofaringitis, más de 4 otitis media aguda, más de 2 sinusitis y/o más de 2 neumonías.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

No podrá participar su hijo(a) si presenta una infección activa en el momento de la toma de muestra. Tampoco podrá participar si tomó medicamentos que bajan las defensas en los últimos 6 meses (inmunosupresores), si su hijo ha recibido gammaglobulina humana los últimos 6 meses, ó si presenta con reacción alérgica a la vacuna de neumococo 23valente. En estas condiciones no se puede participar en el estudio.

¿Qué se pedirá que haga mi hijo(a)?

Se pedirá que acuda usted con su hijo a las 3 visitas programadas, en la primera visita se le realizará una historia clínica, y se recabará del expediente de su hijo(a) datos de laboratorio, como también se tomará muestra de sangre de la vena, en 2 tubos con 3ml de sangre cada uno, para la primera determinación de anticuerpos y células B de memoria (CD27+). Y se le extenderá una solicitud de la aplicación de la vacuna contra neumococo en el mismo Instituto en el servicio de Vacunas.

En la segunda visita, de 4 a 6 semanas posteriores, que se le programará desde la primera visita, se tomará la segunda y última muestra de sangre, para realizar la segunda determinación de anticuerpos y células B.

En la tercera visita se le entregarán resultados de las pruebas realizadas y se revisará a su hijo(a).

¿Quién sufragará los gastos del estudio?

Todas las revisiones y los laboratorios que se realizan para este estudio son SIN COSTO para usted.

¿Qué efectos indeseables puede pasar a su hijo(a) al participar en el estudio?

Los efectos indeseables podrían ocurrir por la toma de muestra, estos efectos son generalmente leves, lo más común es el dolor y moretón en el sitio de toma de muestra.

La vacuna del neumococo puede producir algunos efectos adversos, aunque no presentes en todas los pacientes que la reciben. Los efectos adversos más frecuentes son aquellos locales, y son en la mayoría de los casos leves, enrojecimiento y dolor en lugar de aplicación. Puede causar una reacción alérgica o reacción adversa seria, pero el riesgo de que una vacuna cause un daño serio, es sumamente raro. Las siguientes son las reportadas: aumento de tamaño de ganglios linfáticos (linfadenopatía), dolor de cabeza (cefaleas), convulsiones consecutivas a una fiebre alta (convulsiones febriles), erupción cutánea (rash), urticaria, inflamación de la capa profunda de la piel (celulitis) en el lugar de la inyección, hinchazón de la extremidad vacunada, fiebre, sensación de cansancio, sensación de malestar generalizado. Estas reacciones son reversibles y carecen de secuelas.

¿Qué beneficio puede mi hijo(a) esperar?

Se beneficiará del conocimiento de la repuesta que tienen sus anticuerpos y células de la defensa contra el neumococo. Y el beneficio de la aplicación de la vacuna 23valente del neumococo sin costo alguno.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

En caso de que tenga dudas sobre los derechos del participante, puede comunicarse con la Dra. Sara E. Espinosa Padilla o con la Dra. Palmira Delgado Barrera, ambas en el teléfono 5228- 9917, Ext 2150. de Lunes a Viernes de 9am a 2pm; o con la Dra. Matilde Ruíz, en el teléfono 10840900 Ext 1581 de Lunes a Viernes de 9am a 2pm.

¿Puedo negarme ó mi hijo(a) puede negarse a participar en este estudio y se me puede pedir ó pedirle a mi hijo(a) que abandone el estudio?

La participación es voluntaria así que tiene el derecho de negarse a participar desde un inicio o en el momento en que lo desee y que no perderá ninguno de los derechos que actualmente tiene como paciente del Instituto y de la atención de sus médicos.

¿Quiénes van tener información de los datos de mi hijo(a)?

Los datos personales de su hijo(a) sólo los conocerán los Investigadores o el personal de salud que el Investigador considere necesario para la atención del participante, la información que se obtendrá serán confidenciales y la publicación que se genere no va a incluir el nombre del participante.

¿Qué se va a hacer con las muestras biológicas?

La muestra sanguínea será utilizada exclusivamente para realizar el estudio de la determinación de los anticuerpos y para la determinación de las células de memoria. Se mantendrá en el laboratorio de la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias hasta realizarse la determinación. La muestra no se compartirá para otras investigaciones. Los resultados de las determinaciones se mantendrán confidenciales.

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

Si, se les brindará el resultado e interpretación de los estudios que se determinarán.

He leído y entiendo el presente consentimiento. Mis preguntas han sido contestadas y acepto que mi hijo(a) participen este estudio.

Nombre del paciente: _____

Nombre y firma del Padre, o Tutor: _____

Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del Consentimiento:

Nombre y firma de Testigo (Relación que tiene con el paciente y dirección): _____

Nombre y firma de Testigo (Relación que tiene con el paciente y dirección): _____

XI. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

“Determinación de anticuerpos a antígenos polisacáridos en niños con asma, rinitis alérgica con y sin infecciones respiratorias de repetición”

Te invitamos a participar en un estudio de investigación. Es necesario que decidas si participarás o no en el estudio, ya que es voluntario. Puedes leer o te pueden leer cuidadosamente este formato y preguntar al médico del estudio cualquier duda que tengas al respecto.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Cuando un niño(a) presenta una alergia como la tuya, asma o rinitis alérgica, hay más riesgo de presentar infecciones respiratorias, pero también puede estar asociada una enfermedad de las defensas, en la que los anticuerpos no funcionan adecuadamente y que está sea quizá causa de las infecciones, teniendo un curso más grave de la enfermedad. Para conocer el estado de tus defensas es necesario realizar estudios de sangre para identificar si están funcionando correctamente o no, y así poder conocer una de las posibles causas de las infecciones.

¿En qué consiste el estudio?

El estudio consiste en tomar datos de tu historia clínica y tomarte una muestra de sangre inicial para poder estudiar el funcionamiento de tus anticuerpos, después en el Servicio de vacunas este Instituto se te aplicará una vacuna, luego de 4 a 6 semanas te tomaremos una muestra de sangre y así comparar como responde estas defensas y las células de memoria antes y después en tu cuerpo.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Pueden participar en el estudio niños de 2 a 18 años, con diagnóstico de asma, rinitis alérgica o ambas, como tú, que cuenten con pruebas de alergia positivas.

Algunos de los niños(as) también pueden presentar infecciones de repetición en el último año, siendo cualquiera de: más de 6 cuadros de rinofaringitis, más de 4 otitis media aguda, más de 2 sinusitis y/o más de 2 neumonías.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

No podrás participar si presentas alguna infección en el momento de la toma de sangre, si has tomado medicamentos que bajen las defensas en los últimos 6 meses, si has recibido gammaglobulina humana los últimos 6 meses o si presentaste reacción alérgica a la vacuna de neumococo 23valente previamente. En estas condiciones no podrás participar en el estudio.

¿Qué se pedirá que haga?

Se te pedirá que en compañía de tu mamá o de algún adulto acudas a las 3 visitas programadas.

En la primera visita se le realizará tu historia clínica, y tomaremos información de tu expediente y datos de laboratorio, y te tomaremos una muestra de sangre de tu vena, en 2 tubos con 3ml de sangre cada uno, para primera determinación de anticuerpos a antígenos polisacáridos y células de memoria. Y te daremos una socilidad de la aplicación de la vacuna de neumococo 23valente en el mismo Instituto en el servicio de Vacunas.

En la segunda visita de 4 a 6 semanas posteriores tomaremos una nueva muestra de sangre, para realizar la segunda determinación de tus anticuerpos.

En la tercera visita solo te entregaremos los resultados de las pruebas realizadas y te revisaremos.

¿Quién sufragará los gastos del estudio?

Todos los laboratorios que se realizan para este estudio son SIN COSTO para tus papás.

¿Qué efectos indeseables puedo tener si decido participar en el estudio?

Puedes tener algunas molestias por la toma de la muestra, lo más común es que sean leves, como dolor y moretón en el sitio de toma de muestra.

Por la aplicación de la vacuna del neumococo 23valente, puedes presentar efectos adversos, aunque la mayoría de los pacientes vacunados no presentan ninguna molestia. Los que podrías presentar y que pueden ser más frecuentes son locales y leves, como enrojecimiento y dolor en lugar de

aplicación de la vacuna. En muy pocos pacientes se han reportado una reacción alérgica o reacción adversa seria, pero el riesgo de que una vacuna cause un daño serio, es sumamente raro.

¿Qué beneficio puedo esperar?

El conocimiento de cómo responden tus defensas. Y el beneficio que te apliquen la vacuna 23valente del neumococo.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

En caso de que tenga dudas, puedes comunicarte con la Dra. Sara E. Espinosa Padilla o con la Dra. Palmira Delgado Barrera, ambas en el teléfono 5228- 9917, Ext 2150. de Lunes a Viernes de 9am a 2pm; o con la Dra. Matilde Ruíz, en el teléfono 10840900 Ext 1581 de Lunes a Viernes de 9am a 2pm.

¿Puedo negarme a participar en este estudio y se me puede pedir (que abandone el estudio)?

La participación es voluntaria así que tienes el derecho de negarte a participar desde un inicio o en el momento en que lo desees y que no perderás ninguno de los derechos que actualmente tienes como paciente del Instituto y de la atención de tus médicos.

¿Quiénes van a tener mi información de mis datos?

Tus datos personales sólo los conocerán los investigadores o el personal de salud que el investigador considere necesario para tu atención, la información que se obtendrá será confidencial y la publicación que se genere no va a incluir tu nombre.

¿Qué se va a hacer con las muestras biológicas?

La muestra de sangre que te tomemos será utilizada exclusivamente para realizar el estudio de la determinación de tus defensas, los anticuerpos y para la determinación de las células B de memoria. Se mantendrá en el laboratorio de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría hasta realizarse la determinación. Tu muestra de sangre no se compartirá para otras investigaciones y los resultados de las determinaciones se mantendrán confidenciales.

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

Te diremos el resultado de los estudios que se te realizarán.

He leído y entiendo el presente asentimiento. Mis preguntas han sido contestadas y acepto participar este estudio.

Nombre del paciente: _____

Nombre y firma del Padre, o Tutor: _____

Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del Asentimiento:

Nombre y firma de Testigo (Relación que tiene con el paciente y dirección): _____

Nombre y firma de Testigo (Relación que tiene con el paciente y dirección): _____

_____ Fecha

ANEXO 9. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Todo personal involucrado en actividades de investigación dentro de la Unidad hace uso de batas o uniformes de uso exclusivo, porta guantes para todo procedimiento que implique la manipulación de muestras clínicas y sabe de antemano que está prohibido consumir alimentos, beber, fumar, dentro del laboratorio. Además, saben que deben lavarse las manos con agua y jabón al entrar al laboratorio, periódicamente durante sus actividades y al terminar su jornada diaria. El laboratorio se mantendrá ordenado, limpio y libre de materiales no relacionados con el trabajo.

Al momento de manipular muestras, el personal seguirá siempre las precauciones universales al recolectar, manipular y transportar las muestras, las cuales estarán debidamente etiquetadas.

El presente protocolo considera la normatividad vigente en lo referente al manejo, procesamiento y eliminación de los residuos generados como parte del trabajo experimental.

Los procedimientos contemplados para el desarrollo de las diferentes actividades descritas en la metodología, contemplan la generación de desechos tipo RPBI (Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos), desechos químicos y desechos no peligrosos o generales.

El manejo de los desechos químicos peligrosos RPBI, así también como los cuidados y consideraciones que deben tenerse durante el manejo de las diferentes sustancias y sus residuos, se realizará en apego a lo estipulado en las Normas Oficiales Mexicanas, **NOM-052-SEMARNAT-2005**, **NOM-087-ECOL-SSA1-2002** **NOM-047-SSA1-2011**, respectivamente; y a los lineamientos establecidos en el **Plan de Manejo de Materiales Peligrosos y Residuos Hospitalarios INP 2013**.

A continuación se describen los diferentes procedimientos que están implementados en nuestro laboratorio para el manejo de los residuos generados durante el desarrollo de las diferentes técnicas que se emplearán en el desarrollo del presente protocolo.

Manejo y contención de derrames de muestras de sangre durante el proceso de centrifugación.

El llenado de los tubos en los que se recibe y procesa la muestra del paciente para la obtención del suero de la muestra se manipulará de acuerdo a las indicaciones que proporciona el fabricante (llenado de tubo, velocidad y/o fuerza de centrifugación).

En caso de ruptura del vial durante el proceso de centrifugación y manipulación de la muestra, no existe manera alguna de evitar el derrame durante el proceso de centrifugación; pero si podemos contener el mismo, para ello, durante el proceso de manipulación siempre están presentes materiales como gasas y algodón que puede adsorber la muestra derramada y limitar la extensión de la misma, éste material empapado en sangre será colocado en las contenedores de RPBI con

bolsas rojas para su posterior eliminación de acuerdo a lo indicado en la *NOM-087-ECOL-SSA1-2002*.

Para el derrame de la muestra por ruptura del vial durante el proceso de centrifugación debemos señalar lo siguiente: 1) usamos un rotor con canastillas de ángulo variable (conocidas comúnmente como de columpio); en caso de derrame la muestra se queda en el interior de la canastilla. 2) En este caso retiramos el exceso de sangre con ayuda de torundas de algodón y gasas (mismas que son desechadas en el contenedor con bolsa roja), 3) posteriormente se limpia y desinfecta con ayuda de estropajo y la disolución de hipoclorito de sodio al 5% por frotación todas las superficies que hayan estado en contacto con la muestra de sangre y se deja reposar durante 30 min (procurando siempre mantener mojada la superficie con la disolución de hipoclorito de sodio). 4) Finalmente se enjuaga exhaustivamente con agua hasta eliminar los restos de hipoclorito de sodio.

Los procedimientos indicados en este apartado están fundamentados en el Plan de Manejo de Materiales Peligrosos y Residuos Hospitalarios INP 2013.

Manejo de los materiales utilizados en la obtención de muestras

La aguja será colocado en envases para punzocortantes de color rojo. Todos los consumibles de plástico (cajas petri, tubos eppendorf y puntas de micropipetas) que hayan entrado en contacto con las muestras de tejido o sangre son esterilizadas en autoclave antes de ser desechados en bolsas rojas de residuos biológicos.

Manejo de los materiales utilizados en las pruebas de cuantificación de anticuerpos contra polisacáridos de neumococo

En el caso de las pruebas de cuantificación de anticuerpos contra polisacáridos de neumococo (CAPS); todos los consumibles que empleamos son de plástico y en consecuencia desechables, por este motivo serán tratados y eliminados como materiales no punzo cortantes (tubos de plástico, placas de cultivo, puntas, etc.) de acuerdo a la clasificación de desechos de la norma *NOM-087-ECOL-SSA1-2002*. Los materiales se colocarán en los contenedores con bolsa roja, previa eliminación del exceso de medios de cultivo con células de los sujetos de estudio.

Los materiales que no tengan contacto directo con la muestra de los pacientes o componente de la misma, son colectados en un contenedor de plástico con hipoclorito de sodio al 0,5% durante el trabajo experimental y después de 30 min serán enjuagados; se eliminará el exceso de agua y posteriormente se colocarán en los contenedores de basura municipal.

El material que entre en contacto con disoluciones ácidas de la prueba de CAPS serán recolectados en un contenedor de plástico con 500mL de bicarbonato de sodio 1M, con la finalidad de neutralizar el ácido residual presente en medio reacción con el que se revelaron las placas de ELISA. Finalmente estos residuos se eliminan por la tarja con abundante flujo de agua.

La mayor parte de la cristalería, los instrumentos y la ropa del laboratorio vuelve a utilizarse o se recicla. El principio básico es que todo el material infeccioso ha de ser descontaminado, esterilizado

en autoclave o incinerado. El tratamiento en autoclave de vapor constituye el método de elección para todos los procesos de descontaminación. Dentro de los procedimientos de manipulación y eliminación de material y desechos contaminados, se sigue un sistema de identificación y separación del material infeccioso y sus recipientes, se siguen las normas nacionales e internacionales y se tienen en cuenta las siguientes categorías: 1. Desechos no contaminados (no infecciosos) que puedan reutilizarse o reciclarse o eliminarse como si fueran «basura» en general. 2. Objetos cortantes y punzantes contaminados (infecciosos): agujas hipodérmicas, bisturís, cuchillas, vidrio roto; se recogerán siempre en recipientes a prueba de perforación dotados de tapaderas, los cuales son tratados como material infeccioso. 3. Material contaminado destinado al tratamiento en autoclave que después puede lavarse y volverse a utilizar o reciclarse. 4. Material contaminado destinado al tratamiento en autoclave y a la eliminación. 5. Material contaminado destinado a la incineración directa.

El laboratorio cuenta con contenedores claramente etiquetados para su almacenamiento temporal, en tanto el personal capacitado se encarga de recolectarlos periódicamente y encauzarlos hacia sitios de reciclaje. Los desechos tóxicos en estado sólido (carbón activado o polvos de absorción química) son colocados en bolsas de color amarillo debidamente etiquetadas como residuos tóxicos. Mientras que los desechos tóxicos en estado líquido (buffers o soluciones) son sometidos a descontaminación, posteriormente (tras su descontaminación) son vertidos en el drenaje o envasados para su procesamiento.

Los desechos de oficina (papel, cartón, plásticos, etc.) son colocados en bolsas de color negro y en los botes etiquetados con el membrete residuos no-tóxicos. Estos recipientes son depurados periódicamente por el personal de intendencia. Está estrictamente prohibido disponer de desechos de oficina (plásticos, papel o cartón) o de alimentos o sus envoltorios en las bolsas y botes correspondientes a residuos biológicos o a residuos tóxicos ya que ello incurre en la elevación del gasto corriente derivado del procesamiento de dichos residuos (ya que éste depende de su peso y/o volumen). Cuando se desechan los envases de sustancias químicas se retiraran las etiquetas de advertencia y bioseguridad correspondientes. Los envoltorios de sustancias químicas o materiales biológicos contaminados, no son colocados en bolsas de residuos ordinarios sino manejados como residuos tóxicos.