



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“CLASIFICACIÓN DE LA RESPUESTA GLOBAL
DE ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS
POLISACÁRIDOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

Presenta:

TANIA HERAS PÉREZ



Ciudad Universitaria, CDMX., 2022



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: HERAS CHAVARRIA MONICA BERENICE

VOCAL: Profesor: BERRON RUIZ LAURA

SECRETARIO: Profesor: MEDINA TORRES EDGAR ALEJANDRO

1er. SUPLENTE: Profesor: CAMACHO SANDOVAL ROSA

2° SUPLENTE: Profesor: CASTRO ESCAMILLA OCTAVIO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN INMUNODEFICIENCIAS, INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA; CDMX, MÉXICO.

ASESOR DEL TEMA:

M. EN C. EDGAR ALEJANDRO MEDINA TORRES

SUSTENTANTE:

HERAS PÉREZ TANIA

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
1. RESUMEN.....	7
2. INTRODUCCIÓN.....	9
3. ANTECEDENTES (MARCO TEÓRICO).....	12
3.1 Inmunodeficiencias primarias.....	12
3.2 Deficiencia específica de anticuerpos (SAD).....	13
3.3 Indicios de las posibles causas de SAD.....	16
3.4 Manifestaciones clínicas.....	17
3.5 Vacunas antineumocócicas.....	17
3.6 Respuestas inmunológica ante una vacuna T dependiente y T independiente.....	18
3.7 Evaluación inmunológica y diagnóstico.....	20
3.8 Criterios de interpretación.....	24
3.9 Fenotipos de SAD.....	25
3.10 Tratamiento.....	26
4. OBJETIVOS GENERALES Y PARTICULARES.....	29
5. METODOLOGÍA.....	30
5.1 Diseño de estudio.....	30
5.2 Base de datos.....	30
5.3 ELISA de tercera generación.....	31
5.4 Clasificación de pacientes con base al número de estudios de concentración de anticuerpos pre y postvacunación con la vacuna PPV23.....	35
5.5 Clasificación de la respuesta global de anticuerpos contra serotipos específicos presentes en la vacuna PPV23.....	35
5.6 Clasificación con base a los niveles de concentración de anticuerpos postvacunación para llevar a cabo la descripción de la respuesta a polisacáridos individuales.....	36
5.7 Clasificación de los pacientes con base a la cantidad de dosis y fechas de aplicación de la vacuna conjugada PCV7.....	36
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37
7. CONCLUSIONES.....	51
Anexo 1: Clasificación del esquema de vacunación de la vacuna neumocócica conjugada.....	52
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

22 F	Polisacárido capsular neumocócico tipo 22F.
Ag TI2	Antígenos timo independientes tipo 2.
APRIL	Ligando inductor de proliferación.
BAFF	Factor activador de células B.
CD21	Receptor de complemento tipo 2.
C-PS	Polisacárido de la pared celular neumocócica.
CRM ₁₉₇	Proteína toxoide diftérico no tóxica.
CVID	Inmunodeficiencia Común Variable.
DlgA	Deficiencia de inmunoglobulina A.
EII	Errores innatos de la inmunidad.
ELISA	Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas.
ENI	Enfermedad neumocócica invasiva.
FDA	<i>Food & Drug Administration.</i>
IDP	Inmunodeficiencia primaria.
IgIV	Inmunoglobulina intravenosa.
INP	Instituto Nacional de Pediatría.

IRAK-4	Quinasas 4 asociadas al receptor de interleuquina.
LAGID	Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias.
NEMO	Proteína moduladora esencial del factor nuclear $\kappa\beta$.
NF- $\kappa\beta$	Factor nuclear $\kappa\beta$.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OPA	Ensayo opsonofagocítico.
PBS	Solución salina tamponada con fosfato.
PCV10	Vacuna antineumocócica conjugada 10 valente.
PCV13	Vacuna antineumocócica conjugada 13 valente.
PCV7	Vacuna antineumocócica conjugada 7 valente.
PPV23	Vacuna antineumocócica 23 valente.
PRR	Receptores de reconocimiento de patrones.
SAD	Deficiencia Específica de Anticuerpos.
SCID	Inmunodeficiencia Combinada Grave.
SF-89	Suero de referencia.
STD	Suero estándar.
TACI	Ligando de interacción de ciclofilina, activador transmembrana y calcio modular.
Th2	Células T cooperadoras tipo 2.

UIID Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias.

XLA Agammaglobulinemia ligada al X.

1. RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo clasificar la respuesta global de anticuerpos contra antígenos polisacáridos de pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría (INP). Por lo que se elaboró una base de datos de las concentraciones de anticuerpos prevacunación y postvacunación con la vacuna antineumocócica 23 valente de pacientes pediátricos del INP. La fuente inicial de datos fue de 1371 registros. Se identificaron 313 registros que tenían al menos 1 registro de cuantificación de anticuerpos antineumocócicos. Se clasificaron con base en el número de datos por cada paciente. Posteriormente se clasificó la respuesta global de anticuerpos contra serotipos específicos presentes en la vacuna PPV23 y la respuesta individual considerando los valores de concentración de anticuerpos postvacunación y finalmente se evaluó el apego al esquema de vacunación de acuerdo con la cantidad de dosis de vacuna conjugada PCV7 y de acuerdo con las fechas de aplicación.

Se encontró que de 123 pacientes con un solo estudio postvacunación, 15,4% fueron pacientes con SAD. Para este mismo grupo, el 80,5% contó con respuestas postvacunación adecuadas; 36,6% tuvieron una respuesta prevacunación deficiente y después de aplicar la vacuna PPV23 la respuesta mejoró al punto de volverse protectora, y 7,3 % contó con respuestas prevacunación eficientes que después de realizar el estudio postvacunación ya no lo fueron. También se llevó a cabo la clasificación de la respuesta de anticuerpos con base en los valores de concentración de anticuerpos postinmunización para la descripción de la respuesta

a polisacáridos individuales y se halló que hay una relación entre la concentración alta y normal de anticuerpos en respuesta a polisacáridos individuales y una adecuada respuesta global postinmunización de los pacientes. Finalmente se analizó el esquema de vacunación de la vacuna conjugada para todos los pacientes, encontrando esquemas completos pero aplicados extemporáneamente en la mayoría de ellos.

El 36,6% de los pacientes analizados tiene defectos transitorios de la respuesta de anticuerpos a los antígenos polisacáridos, mismos que con la aplicación de PPV23 se revirtieron. El 15.4% de los pacientes estudiados fueron clasificados como SAD y finalmente los pacientes estudiados tienen retrasos en la aplicación del esquema de vacunación contra neumococo.

2. INTRODUCCIÓN

En México no se cuenta con datos epidemiológicos globales que permitan evidenciar la magnitud de las inmunodeficiencias primarias (IDP). El primer reporte de nuestro país corresponde a los datos publicados en 1998 en el también primer reporte del registro del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID), donde los datos que corresponden a México sólo fueron de un centro hospitalario, el INP, y las IDP más comunes fueron las deficiencias de anticuerpos (58%) ⁽⁷⁾.

De 2000 a 2005 se reportaron un total de 2,368,260 nacimientos por año en nuestro país; en dicho periodo, únicamente se informaron 399 casos de IDP, lo que indica una escasa incidencia debido al subdiagnóstico, sin embargo, del primero al segundo registro de LAGID, México incrementó tres veces el número de pacientes ⁽⁷⁾.

Por otra parte, de acuerdo con un estudio realizado para recolectar y analizar datos de pacientes con IDP en el estado de Guanajuato en México, encontraron que la deficiencia de anticuerpos fue el grupo más prevalente entre las IDP, 28 pacientes (63,64%), de los cuales 6 pacientes (21.43%), fueron diagnosticado con SAD, solo por debajo de la inmunodeficiencia común variable (CVID) ⁽¹⁴⁾.

García y col. en el 2020, realizaron un estudio transversal de pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias atendidos en un hospital pediátrico en

Guadalajara, Jalisco. Se registraron 60 pacientes, donde los trastornos de anticuerpos constituyeron el grupo más numeroso, representado por 28 pacientes (46%), y SAD se registró en 3 pacientes (5%) ⁽¹³⁾.

En lo que respecta específicamente al INP, en el 2015 un estudio observacional retrospectivo de 168 pacientes infantiles seguidos por IDP, de la prevalencia por categoría de IDP los defectos del grupo fueron predominante defectos de anticuerpos, 48 pacientes (29,8%), de los cuales únicamente 2 pacientes (4,2%), fueron diagnosticados con SAD. Se sugiere que esta incapacidad de no encontrar más pacientes con defectos de anticuerpos es debido a que estos se encuentran infradiagnosticados en México, y dado a que su presentación puede ser en algunos casos leve, no suelen ser remitidos a este centro ⁽²⁰⁾.

Para la evaluación de anticuerpos IgG antineumocócicos específicos del serotipo, el método estándar es el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de tercera generación de la Organización Mundial de la Salud ⁽³⁹⁾. En México este tipo de pruebas solo se realizan en centros especializados (por ejemplo, la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del INP) ⁽¹⁶⁾. Por lo que, en nuestro país, el retraso en el diagnóstico y la escasez de recursos para realizar los estudios de laboratorio y los estudios moleculares constituyen un problema para el diagnóstico certero ⁽¹³⁾.

Cada año mueren más de 3 millones de niños a causa de infecciones respiratorias. La mayoría de estas muertes ocurren en países en desarrollo y al menos un tercio de estas muertes son causadas por infección con *Streptococcus pneumoniae* ⁽¹⁰⁾. Para Latinoamérica, se ha estimado que ocurren anualmente entre

12,000 y 28,000 muertes por enfermedad neumocócica en niños menores de 5 años ⁽²⁴⁾.

Los pacientes con SAD suelen presentar infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores e inferiores, otitis media y sinusitis, el asma y la rinitis también son comunes ⁽²⁶⁾. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el tratamiento y el tratamiento subóptimo afectan negativamente en los principales resultados relacionados con la morbilidad y la mortalidad, incluidas las complicaciones infecciosas, así como en la supervivencia ⁽¹³⁾.

Por lo antes mencionado es evidente que en México existen sesgos en la prevalencia de las IDP, quizá debido al subregistro de los casos producto del desconocimiento de los médicos sobre estos trastornos, por lo que es necesario mejorar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes de otro modo, continuarán muriendo sin diagnóstico o viviendo con una enfermedad sin causa aparente que afecta su calidad de vida ⁽⁷⁾.

Los registros ayudan a incrementar el conocimiento sobre estas enfermedades, sobre su epidemiología, historia natural y el acceso de la población a los servicios de salud. La difusión de los resultados de series de casos en los hospitales ayudará a incentivar a otras unidades del resto de país a recabar datos, lo cual permitirá en su momento realizar un estudio multicéntrico para determinar las características clínicas de los pacientes con IDP en México y el comportamiento clínico de estas enfermedades ⁽¹³⁾.

3. ANTECEDENTES (MARCO TEÓRICO)

3.1 Inmunodeficiencias primarias

El trastorno cuya causa es un defecto genético en uno o más componentes del sistema inmune recibe el nombre de IDP, son enfermedades con una etiología genética o hereditaria: un gen sufre una mutación que se traduce en la síntesis anormal de una proteína, lo que da lugar a una susceptibilidad anormal de un agente infeccioso, con un patrón de herencia determinado ⁽¹⁶⁾. Actualmente se sabe que las IDP, incluyen más de 450 errores innatos de la inmunidad (EII) de un solo gen ⁽²⁹⁾.

Las IDP se clasifican en términos generales como trastornos de la inmunidad adaptativa (es decir, inmunodeficiencias de células T, células B o combinadas) o de inmunidad innata (p. ej., trastornos de fagocitos y del complemento) ⁽²³⁾.

Los trastornos de células B (deficiencia de anticuerpos) son el tipo más común de inmunodeficiencias y representan aproximadamente el 50 % de todos los diagnósticos de IDP ⁽²³⁾. Algunos de los defectos de anticuerpos más reconocidos son la CVID, la agammaglobulinemia ligada a X (XLA), la inmunodeficiencia combinada grave (SCID), la deficiencia de inmunoglobulina A (DIgA), la SAD y la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia ⁽³⁾.

La CVID es un trastorno heterogéneo caracterizado por concentraciones séricas marcadamente reducidas de IgG, niveles bajos de IgA y/o IgM y respuestas deficientes o ausentes a la inmunización ⁽²³⁾.

Se sabe que SAD puede presentarse con infecciones de manera similar a la CVID, pero la principal diferencia diagnóstica es que SAD tiene niveles normales de inmunoglobulina total, mientras que CVID incluye hipogammaglobulinemia y niveles bajos de IgA y/o IgM, por lo que SAD es generalmente menos grave que CVID ⁽²⁶⁾.

3.2 Deficiencia específica de anticuerpos (SAD)

La SAD es una IDP de células B establecida ⁽³¹⁾, que se define como una respuesta deficiente de anticuerpos a los antígenos polisacáridos neumocócicos no conjugados presentes en la vacuna PPV23 ⁽³⁶⁾ en pacientes con concentraciones normales de inmunoglobulinas y subclases de IgG ⁽³⁷⁾.

SAD varían según el tipo de antígeno que induce la respuesta, es decir, a proteínas, polisacáridos purificados o una combinación de polisacáridos conjugados con proteínas. Cada uno de estos amplios grupos de antígenos define vías inmunológicas generales de producción de anticuerpos ⁽³⁵⁾.

La falta de respuesta a un antígeno específico también puede deberse a una anomalía en una vía molecular asociada a un patógeno específico. Esto explica por qué la capacidad de producir anticuerpos contra un antígeno proteico o polisacárido no significa que un individuo dado responderá de la misma manera a todos los antígenos de este tipo. Por lo tanto, SAD es extremadamente variable y pueden afectar a diferentes anticuerpos específicos, incluso si las concentraciones de inmunoglobulina total y todos los demás componentes de la inmunidad son normales ⁽³⁵⁾.

Boyle y col. encontraron que SAD es el error innato de la inmunidad que se identifica con mayor frecuencia en niños ⁽⁵⁾. Los mismos autores en el 2006 reportaron que SAD es tan frecuente como todos los demás errores innatos de la inmunidad donde se encuentran involucradas deficiencias de anticuerpos juntos ⁽⁵⁾ y de ello deriva la importancia de encontrar un diagnóstico inmediato.

Por su parte Javier y col. en una revisión retrospectiva de pacientes con infecciones respiratorias recurrentes durante un período de 8 años, encontraron que el fenotipo más común de deficiencia de anticuerpos fue SAD ⁽¹⁸⁾.

Se ha estimado que SAD es la octava IDP más comúnmente identificado a nivel mundial; sin embargo, los datos sobre la prevalencia deben considerarse con cautela, ya que se basan en informes de diferentes centros basados en diferentes definiciones de IDP, y es posible que SAD no se informe en todas las regiones ⁽²⁷⁾.

En tres estudios donde se evaluaron a niños por infecciones recurrentes ($n = 100$, 45 y 100, respectivamente), se encontró que SAD ocurría en el 6 a 14% de los individuos ⁽²⁷⁾. Sin embargo, en otro estudio se menciona que la prevalencia de SAD entre los niños con infecciones respiratorias recurrentes es del 7 al 19% ⁽³¹⁾. Por otra parte, en una revisión de expedientes de 91 niños en evaluación inmunológica, 23,1% había sido diagnosticado con SAD ⁽²⁷⁾.

Por lo que estos resultados demuestran que la prevalencia difiere entre las poblaciones de referencia y depende de la edad y la definición serológica de falta de respuesta a los polisacáridos en SAD, que ha cambiado con los años ⁽²⁷⁾.

La historia natural de SAD en los niños no está clara. No se sabe si SAD en niños lactantes es una inmunodeficiencia permanente, un fenómeno transitorio que se resuelve espontáneamente o si puede progresar a una CVID ⁽³¹⁾.

Los pacientes con SAD, tienen anticuerpos normales contra los antígenos proteicos. Por lo tanto, este síndrome patológico se parece al estado de desarrollo de los recién nacidos y lactantes humanos que producen fácilmente anticuerpos contra las proteínas de las vacunas, pero no responden a la mayoría de los polisacáridos de las vacunas hasta cumplir dos años aproximadamente ⁽³⁵⁾.

No hay un mecanismo inmunológico único para SAD ⁽³⁹⁾. Algunos pacientes que muestran defectos en la respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos, donde su respuesta es transitoria, probablemente se deba a la regulación inmunológica condicionada por la vida intrauterina ⁽⁴¹⁾.

Se sabe que el sistema inmunológico infantil es diferente del sistema inmunológico adulto, y esto tiene un impacto crítico en la susceptibilidad a la infección por diversos microorganismos. La falta de exposición previa a patógenos conduce a una falta de memoria inmunitaria. Sin embargo, en los primeros años de vida, también existe una tendencia de respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas reducidas. Esta es una adaptación crítica para sobrevivir a la exposición en la vida temprana a antígenos no patógenos nunca vistos, tanto de origen propio como extraño ⁽³⁸⁾.

Se sabe que los bebés no logran producir altos niveles de anticuerpos, debido a fallas en mecanismos dependientes de células B, incluida la falla de señalización

del factor activador de células B (BAFF) y un ligando inductor de proliferación (APRIL), niveles reducidos de expresión de APRIL y niveles reducidos de expresión de varios receptores ⁽³¹⁾. Por lo tanto, este síndrome puede diagnosticarse solo en pacientes mayores de 2 años ⁽³⁵⁾.

3.3 Indicios de las posibles causas de SAD

Se desconoce la causa genética de SAD, pero se ha informado en pacientes con SAD una disminución en el número de células B con cambio de memoria, que pueden desempeñar un papel clave en la protección contra la infección con bacterias encapsuladas en polisacáridos ⁽²⁶⁾.

Cierta evidencia indica que el porcentaje de células B con cambio de memoria es un buen indicador de complicaciones clínicas asociadas con SAD; sin embargo, no es efectivo para clasificar a los pacientes según el diagnóstico de SAD o CVID y se necesitan estudios a largo plazo para comprender qué pacientes pueden enfrentar un deterioro permanente ⁽²⁷⁾.

Por otra parte se han descrito defectos en el receptor de tipo Toll y en la vía NF- κ B asociados con una mayor susceptibilidad a la infección neumocócica recurrente. Las mutaciones en genes que codifican la quinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK-4), MyD-88 y la proteína moduladora esencial del factor nuclear κ B (NEMO) se han asociado con infecciones neumocócicas invasivas recurrentes y con una disminución de la respuesta de anticuerpos a las cápsulas de polisacáridos ⁽⁴⁾.

3.4 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de SAD incluyen infecciones respiratorias, más específicamente infecciones sinopulmonares recurrentes ⁽³⁹⁾, las cuales afectan tanto a los senos paranasales como a las vías respiratorias bajas ⁽⁹⁾, causadas principalmente por *Streptococcus pneumoniae*, con una frecuencia y gravedad mayor a lo observado en pacientes del mismo grupo de edad ⁽³⁶⁾.

En el caso de los niños y adolescentes con respuesta neumocócica alterada, pero con respuestas de anticuerpos normales se recomienda reciban una dosis de PPV23 ⁽¹¹⁾. Al coincidir esta indicación con los procedimientos y requisitos para detectar SAD, se recurre al uso de la vacuna PPV23 como una herramienta ideal para evaluar la capacidad de producir anticuerpos específicos en respuesta a un estímulo conocido ⁽³⁴⁾.

3.5 Vacunas antineumocóccicas

Existen distintos tipos de vacunas antineumocóccicas, donde las recomendaciones para su uso se basan en la edad a la que se inicia la inmunización ⁽³⁶⁾.

Prevenar 7 (PCV7), Prevenar 13 (PCV13) y Pneumovax (PPV23) son las 3 vacunas que se utilizan como prevención contra infecciones neumocóccicas ⁽¹¹⁾.

PCV7 es una vacuna antineumocóccica conjugada de 7 serotipos ⁽¹¹⁾, donde los polisacáridos capsulares se conjugan con CRM₁₉₇, una proteína toxoide diftérico no tóxica ⁽²⁸⁾; PCV13 por su parte, incluye 6 serotipos neumocóccicos

patógenos adicionales a PCV7 ⁽¹¹⁾, y finalmente PPV23 consta de una mezcla de polisacáridos capsulares purificados de los 23 tipos más prevalentes e invasivos de *S. pneumoniae* ⁽¹¹⁾.

En el 2000 PCV7 logró la disminución significativa de incidencia de infecciones neumocócicas invasivas y aumentó la protección del rebaño en todo el mundo. Sin embargo, el aumento de la prevalencia de serotipos neumocócicos distintos de PCV7 y serotipos farmacorresistentes condujo al desarrollo e introducción de la PCV13 ⁽¹¹⁾.

PPV23 por otro lado, está indicado en niños de 2 a 18 años con afecciones médicas subyacentes que aumentan el riesgo de contraer la enfermedad neumocócica o que pueden experimentar complicaciones de la enfermedad neumocócica si se infectan ⁽¹¹⁾.

Empero, se ha demostrado que la vacuna PPV23 es inmunogénica en niños menores de 2 años, sin embargo, existen diversos problemas relacionados con el uso de la vacuna antineumocócica, que muestran que la administración temprana de la dosis completa de la vacuna PPV23 puede dar lugar a una hiporrespuesta inmunitaria a la exposición posterior con antígenos polisacáridos ⁽¹⁰⁾.

3.6 Respuestas inmunológica ante una vacuna T dependiente y T independiente

La respuesta ante polisacáridos conjugados es T dependiente, y se da a través de las células T cooperadoras de tipo 2 (Th2) específicas de CRM₁₉₇, las cuales interactúan con las células B que se han unido e internalizado el polisacárido

complejo CRM₁₉₇ a través de IgM específica de polisacárido y posteriormente presenta la proteína CRM₁₉₇ procesada junto con MHC II a las células T cooperadoras. Este tipo de respuesta inmune adaptativa se caracteriza por el cambio de isotipo de anticuerpos y la generación de células B de memoria (28).

Por su parte PPV23, donde los antígenos polisacáridos son timo independientes tipo 2 (Ag TI 2), la respuesta a este tipo de antígenos es producida de manera destacada por linfocitos B de la zona marginal, probablemente funcionen por enlace cruzado simultáneo de un número crítico de receptores de linfocitos B en la superficie de linfocitos B maduros (25).

El primer paso en la activación de los linfocitos B por antígenos polisacáridos es la unión a inmunoglobulinas de superficie y *cross-linking* de las mismas. Si bien esta primera señal puede inducir activación y proliferación del linfocito B, se han planteado segundas señales coestimuladoras (12). Células dendríticas y macrófagos pueden aportar señales coestimuladoras para la activación de linfocitos B por Ag TI2. Una de estas señales coestimuladoras es BAFF, que puede ser secretada por células dendríticas e interactuar con el receptor TACI en el linfocito B, dando como resultado la activación de la célula B y el cambio de isotipo (25).

También se sabe que el sistema complemento es el nexo entre el sistema inmune inespecífico y el específico a través del complejo molécula de polisacárido-fragmento C3d y su unión al receptor del complemento presente en linfocitos B conocido como CD21 (12).

3.7 Evaluación inmunológica y diagnóstico

Para llevar a cabo la evaluación diagnóstica de un paciente con infecciones respiratorias recurrentes y defectos de anticuerpos conocidos o sospechados, incluye como mínimo una historia clínica detallada, un examen físico, una historia familiar y pruebas de laboratorio ⁽¹⁾.

El estudio de laboratorio debe incluir la medición cuantitativa de las inmunoglobulinas séricas: IgG, IgA e IgM; subclases de IgG; y medición serológica de las respuestas de anticuerpos a los antígenos de la vacuna PPV23 ⁽¹⁾.

No obstante, los anticuerpos más importantes que se miden mediante estos ensayos son los anticuerpos IgG. Los anticuerpos IgM e IgA también se pueden medir, pero debido a que no confieren inmunidad sistémica duradera, no se evalúan comúnmente ⁽³⁵⁾.

Ahora bien, Janssen y col. en el 2015 encontraron que las respuestas antipolisacárido de inmunoglobulinas de clase IgG son importantes para el diagnóstico de la enfermedad por deficiencia de anticuerpos, mientras que el pronóstico del curso futuro de la enfermedad puede medirse mejor mediante respuestas antipolisacárido de clase IgA. Mostrando que los niveles consistentemente más altos de respuestas de IgA específicas de polisacáridos, predice una deficiencia transitoria de anticuerpos en los niños, mientras que la ausencia de respuestas de IgA de polisacáridos confirma un curso de enfermedad crónica ⁽¹⁷⁾.

En lo que refiere a la cuantificación de subclases de IgG, la falta de anticuerpos de la subclase IgG2 correlaciona más con infecciones del tracto respiratorio que cualquier otra subclase ⁽²²⁾. Se sabe que esta subclase es necesaria para la protección contra los polisacáridos capsulares de bacterias piógenas, como neumococos y *H. influenzae* ⁽²⁾. Además, los niños con deficiencia de la subclase IgG2 mostraron una disminución de las respuestas a la inmunización con polisacáridos ⁽³²⁾.

La evaluación de la inmunidad mediada por anticuerpos incluye la medición de inmunoglobulinas y las concentraciones de anticuerpos antineumocócicos, mediante la cuantificación de anticuerpos antes y después de recibir la vacuna PPV23 ⁽³⁶⁾.

La interpretación de los resultados de la concentración de anticuerpos antineumocócicos se basa en la comparación de los resultados de la cuantificación prevacunación y postvacunación ⁽³⁶⁾. Para la descripción de la respuesta inmune a polisacáridos de neumococo conviene primero categorizar las respuestas a polisacáridos individuales (Tabla 1) y luego la respuesta colectiva a varios de ellos ⁽³⁴⁾.

Tabla 1. Valores de referencia para la descripción de la respuesta inmune de acuerdo con las concentraciones de anticuerpos antipolisacárido individuales.

Niveles Postinmunización (µg/mL)	Respuesta
< 0.3	Ausente
0.3-0.6	Baja
0.61-1.2	Intermedia
1.21-6.0	Normal
> 6.0	Alta

Fuente: Sorensen, R.U. (1998)

Después de la administración de PPV23, se debe repetir, en el mismo laboratorio, con el mismo método, los títulos entre 4 y 8 semanas postinmunización ⁽³⁹⁾. Al usar la vacuna 23 valente tenemos la certeza de no realizar un diagnóstico basado en una respuesta antigénica única ⁽³⁹⁾.

Para la cuantificación de anticuerpos antineumocócicos existe una variedad de paneles disponibles comercialmente con un número variable de serotipos neumocócicos, la mayoría de los inmunólogos incluyen al menos 14 títulos de anticuerpos antineumocócicos IgG específicos de serotipo. Es óptimo que el panel incluya al menos 7 serotipos exclusivos de PPV23 (Tabla 2) ⁽³⁹⁾.

Tabla 2. Serotipos contenidos en las vacunas antineumocócicas PPV23 y PCV7

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

**Tabla 2. Serotipos contenidos en las vacunas antineumocóccicas PPV23 y PCV7||
CONTINUACIÓN.**

Serotipos	Vacunas	
	PPV23	PCV7
22F	X	---
23F	X	X
33F	X	---

Fuente: Wall, L. A., Dimitriades, V. R., y Sorensen, R. U. (2015).

Para la evaluación de anticuerpos IgG antineumocóccicos específicos del serotipo, el método estándar es el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de tercera generación de la Organización Mundial de la Salud ⁽³⁹⁾, en el cual las muestras de suero de prueba se adsorben previamente con polisacárido de la pared celular neumocóccica (C-PS) así como con polisacárido capsular neumocóccico tipo 22F ⁽⁴⁰⁾.

La aplicación clínica inicial de la medición de anticuerpos antineumocóccicos específica de serotipo se limitó en gran medida a estudios académicos y ensayos de desarrollo de vacunas, en parte debido al esfuerzo y el gasto necesarios para ejecutar los múltiples ELISA individuales ⁽⁸⁾.

Esto cambió a principios de la década de 2000 con la aparición comercial de plataformas de inmunoensayo multiplex en los laboratorios clínicos. Uno de los primeros ensayos multiplex descritos para la medición de anticuerpos antineumocóccicos se desarrolló utilizando una metodología de citometría de flujo basada en perlas (Luminex) que midió los niveles cuantitativos de anticuerpos antineumocóccicos frente a 14 serotipos de un solo ensayo ⁽⁸⁾.

Sin embargo, las comparaciones cuantitativas de los niveles de anticuerpos antipolisacárido medidos por ensayos múltiplex no siempre fueron consistentes con

los resultados de los métodos ELISA basados en la OMS ⁽⁸⁾. Por lo antes mencionado ELISA continúa siendo el “estándar de oro” para la evaluación de las respuestas de anticuerpos a serotipos neumocócicos.

3.8 Criterios de interpretación

Un título de 1,3 µg / mL de anticuerpos antipolisacárido generalmente se considera protector contra las infecciones de las mucosas y se usa como el umbral de respuesta a PPV23 ⁽³⁹⁾.

Debido a que la edad tiene una influencia importante en la intensidad de la respuesta a la mayoría de los polisacáridos neumocócicos ⁽³⁷⁾, un porcentaje aceptable de serotipos protectores es mayor o igual al 50% de los serotipos para los pacientes menores de 6 años y mayor o igual al 70% de los serotipos de los pacientes mayores o iguales a los 6 años ⁽³⁹⁾.

Para evitar el fenómeno de *boosting* en pacientes previamente inmunizados con PCV7 ⁽³⁰⁾ el enfoque más consistente en la interpretación es centrarse únicamente en los serotipos exclusivos de PPV23 ⁽³⁹⁾.

En el caso de los pacientes sin tratamiento previo con PCV7, entre todos los títulos de serotipos de PPV23 medidos, el porcentaje de estos serotipos que se encuentran en el intervalo protector después de PPV23 se considera el porcentaje de respuesta ⁽³⁹⁾.

3.9 Fenotipos de SAD

Actualmente se aceptan cuatro fenotipos definidos de SAD en función de la respuesta de anticuerpos a los serotipos individuales de PPV23: leve, moderado, grave y de memoria. Es fundamental reconocer que estos fenotipos se refieren exclusivamente a características del diagnóstico serológico y pueden o no correlacionarse con la gravedad clínica o el grado de susceptibilidad a infecciones de un paciente individual ⁽³⁹⁾.

- En el fenotipo grave, los pacientes tienen poca o ninguna respuesta de anticuerpos y no tienen concentraciones protectoras de anticuerpos contra ningún serotipo neumocócico evaluado ⁽³⁶⁾.
- El fenotipo moderado se caracteriza por respuestas parciales de anticuerpos, con menos de la respuesta esperada adecuada a los serotipos para su grupo de edad ⁽³⁶⁾:
 - Edad menor de 6 años: menos del 50% de los serotipos protectores ⁽³⁹⁾.
 - Edad mayor o igual a 6 años: menos del 70% de los serotipos protectores ⁽³⁹⁾.

Algunos de estos pacientes pueden tener infecciones graves a pesar de que los hallazgos de la prueba sugieran que el defecto de anticuerpos sea leve o moderado ⁽³⁶⁾.

- El fenotipo leve está menos definido. Sin embargo, muchos pacientes con infecciones importantes se encuentran en esta categoría. Teniendo en cuenta que la mayoría de los individuos sanos tienen una respuesta sólida a la mayoría de los

serotipos de PPV23, SAD leve se puede definir en el sentido más amplio como falta de respuesta a múltiples serotipos sin alcanzar los criterios de respuesta insuficiente o deficiente ⁽³⁹⁾.

- El fenotipo de memoria se define por una respuesta inicial adecuada (basada en la edad) con la posterior pérdida de títulos dentro de los 6 meses postinmunización ^(39, 27).

3.10 Tratamiento

El tratamiento siempre debe adaptarse en función de la gravedad clínica de las infecciones. En general, el tratamiento de los pacientes que no han respondido serológicamente a PPV23 se puede agrupar en las siguientes categorías generales: inmunización adicional, profilaxis con antibióticos y terapia con inmunoglobulinas. ⁽³⁹⁾.

Inmunización

La inmunización más allá del programa de inmunización regular sugerido debe ser el primer paso en un paciente con SAD recién diagnosticado ⁽³⁶⁾.

Los pacientes que no responden a una serie completa de vacunas PCV, pacientes PCV-SAD, deben ser inmunizados con una dosis de PPV23. Esta vacuna debería aumentar la protección del paciente contra las infecciones bacterianas por polisacáridos, y esta inmunización permite evaluar la respuesta inmunológica del paciente a los polisacáridos. Los pacientes con infecciones recurrentes a pesar de

una adecuada respuesta a PCV pueden beneficiarse de la inmunización con PPV23 ya que esta contiene serotipos comunes a PCV y serotipos no presentes en PCV, por lo que esta vacuna puede aumentar la respuesta de anticuerpos a los serotipos de PCV y no PCV ⁽³⁶⁾.

Profilaxis con antibióticos

Si la frecuencia y la gravedad de las infecciones persisten después de la inmunización adicional, se debe considerar la profilaxis con antibióticos ⁽³⁶⁾, especialmente en pacientes jóvenes que es probable que superen SAD con la edad ⁽³⁹⁾.

Aunque la mayoría de los expertos utilizan la profilaxis antibiótica en la práctica, aún no existen presentaciones de antibióticos para su uso con este fin, por lo que aún se necesita estudios para determinar una dosis, la duración y la elección óptimas del mismo ⁽²⁷⁾.

Terapia de reemplazo de inmunoglobulinas

El reemplazo de IgG por vía intravenosa o subcutánea es apropiado cuando el historial de infección está bien documentado, cuando se han utilizado inmunizaciones y, sobre todo, cuando se ha optimizado la profilaxis de antibióticos. La dosis recomendada de IgG es de 400 a 600 mg/Kg calculado mensualmente ⁽³⁶⁾.

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) terapéutica consiste en IgG policlonal normal obtenida del plasma de varios miles de donantes sanos. Se ha utilizado durante los últimos 25 años como tratamiento sustitutivo de las inmunodeficiencias primarias y secundarias, incluidos los casos graves de SAD ⁽¹⁹⁾.

En niños pequeños, es aconsejable indicar a los pacientes que el tratamiento se suspenderá después de un período de 1 a 2 años y que la respuesta inmune deberá reevaluarse de 4 a 6 meses después de la interrupción del reemplazo de IgG. Siempre que sea posible, la suspensión del reemplazo de IgG debe programarse para primavera o verano, cuando la incidencia de infecciones disminuye ⁽³⁵⁾.

Se ha observado que en pacientes con SAD tratados con IgIV durante 12 meses a 2 años, al realizar la reevaluación de su respuesta inmune 6 meses después de suspender el reemplazo de IgG, la producción de anticuerpos antineumocócicos específicos in vivo mejoró, tanto espontáneamente como después de la revacunación con la vacuna antineumocócica PPV23 ⁽¹⁹⁾.

En resumen, aunque hay una falta de recomendaciones uniformes y una guía clara para el tratamiento de SAD, es más recomendable considerar la terapia con IgG en aquellos que tienen alguna combinación de las siguientes características: (a) recurrente grave o infecciones muy frecuentes; (b) respuesta inadecuada a la vacunación antineumocócica con polisacáridos; (c) incapacidad para tolerar la profilaxis antibiótica debido a hipersensibilidad múltiple, efectos secundarios graves o complicaciones tales como colitis por *Clostridium difficile*, etc.; o (d) falta de respuesta a los antibióticos profilácticos ⁽²⁷⁾.

4. OBJETIVOS GENERALES Y PARTICULARES

El objetivo general de este trabajo fue clasificar la respuesta global de anticuerpos contra antígenos polisacáridos de pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría.

Para poder llevar a cabo el objetivo general se plantearon los siguientes objetivos particulares.

1. Elaborar una base de datos a partir de la respuesta de anticuerpos contra serotipos específicos presentes en la vacuna antineumocócica 23 valente (PPV23).
2. Clasificar la respuesta de anticuerpos postvacunación encontrada en los pacientes de acuerdo con los criterios reportados en la literatura.
3. Clasificar la respuesta de anticuerpos postvacunación para cada serotipo individual de acuerdo con los criterios reportados en la literatura.
4. Procesar los datos de acuerdo con los valores de referencia obtenidos de la literatura.

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño de estudio

El siguiente estudio parte de una fuente de datos primaria, el tiempo de estudio es transversal, donde el control a los factores de estudio es observacional con un fin descriptivo.

5.2 Base de datos

Se partió de una base de datos con 1371 registros de pacientes pediátricos del INP, que presentaban infecciones respiratorias recurrentes, el criterio de inclusión fue que el paciente contara con al menos un estudio de concentración de anticuerpos contra polisacáridos presentes en la vacuna PPV23. De estos registros se identificaron 313 los cuales cumplían con el criterio de inclusión.

Los registros en la base de datos incluían las fechas de nacimiento de los niños, las fechas de aplicación de las dosis de la vacuna PCV7, la cantidad de dosis aplicadas de la vacuna PCV7, la edad del primer estudio de concentración de anticuerpos (prevacunación con PPV23), la edad del segundo estudio de concentración de anticuerpos (postvacunación con PPV23), la edad de los siguientes estudios de concentración de anticuerpos en el caso de pacientes con seguimiento (postvacunación con PPV23), así como las concentraciones de anticuerpos contra

14 serotipos específicos de neumococo (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 8, 9V, 11A, 14, 18C, 19F, 19A, 23) pre y postvacunación con PPV23. El estudio inmunológico para llevar a cabo la cuantificación de anticuerpos antineumocócicos fue ELISA de tercera generación.

Los datos utilizados en este trabajo fueron obtenidos a partir de la siguiente técnica:

5.3 ELISA de tercera generación

Toma de muestra

A todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio se realizó la toma de 2 muestras de sangre, cada una de 6 mL, una antes y otra, 4 semanas después de la aplicación de la vacuna PPV23 con el fin de evaluar la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos polisacáridos neumocócicos.

Obtención de suero

Se obtuvo una muestra de 6 mL de sangre periférica mediante punción venosa y se colectó en un tubo para obtener suero, mismo que contenía un activador de la coagulación y se homogenizó por inversión 10 veces dejando reposar por 5 min; a continuación, la muestra se centrifugó durante 20 min a 2000 rpm, finalmente se colectó el suero y se realizaron alícuotas individuales de 300 µL y se llevaron a congelación a -20°C hasta su uso.

Sensibilización de las placas de ELISA con polisacáridos de neumococo

Para sensibilizar las placas de ELISA, se prepararon 10 mL de la disolución de recubrimiento en PBS 1X a una concentración de 10 µg/mL con cada uno de los siguientes polisacáridos de neumococo (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 8, 9V, 11A, 14, 18C, 19A, 19F y 23) y se etiquetaron las placas con el serotipo con que se llevó a cabo la sensibilización y se colocaron 100 µL de la disolución del polisacárido en cada pozo de la placa correspondiente. Se colocó en cada placa una película adhesiva para tapar los pozos y se incubaron a 37°C por cuatro horas.

Bloqueo de placas

Al finalizar la incubación se bloqueó la placa con 200 µL de la disolución de bloqueo (PBS 1X complementado con leche 3% p/v). Se dejó incubar una hora a 37°C.

Preparación de muestras y construcción de curva estándar

Se descongelaron las alícuotas de suero de cada paciente a temperatura ambiente por 30 minutos y se diluyeron 12 µL de cada muestra de suero en 3.6 mL de la disolución de bloqueo, esta disolución se complementó con C-PS y 22F, las concentraciones de trabajo fueron de 10 µg/mL y 30 µg/mL respectivamente, para finalmente agitar en vortex durante 30 segundos.

Para las curvas de calibración, el suero estándar (STD) que se utilizó es un patrón secundario preparado en la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias (UIID) a partir del suero de referencia SF-89 proporcionado por la *Food & Drug Administration* (FDA).

Se realizaron tres diluciones del STD: 1:300, 1:200 y 1:100, para ello, se descongeló el STD a temperatura ambiente por 30 minutos y posteriormente se diluyó en la disolución de bloqueo y complementó con C-PS para tener una concentración final de este polisacárido de 10 µg/mL; finalmente se agitó en vortex durante 30 segundos.

Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)

Después del bloqueo, las placas se lavaron tres veces agregando 200 µL de la disolución de lavado (PBS 1X / 0.05% v/v Tween-20) en cada pozo y posteriormente se prepararon las curvas de calibración por duplicado para cada serotipo. Para cuantificar los anticuerpos dirigidos contra los polisacáridos 1, 3, 4, 5, 8 y 14, se realizaron curvas de calibración con la dilución del STD 1:300, para los polisacáridos 6B, 11A, 18C, 19A y 23 se utilizó la dilución del STD 1:200 y para los polisacáridos 6A, 9V y 19F se utilizó la dilución del STD 1:100.

Se agregaron 200 µl de la disolución de STD correspondiente en los pozos A1 y A2, de la placa de ELISA y 100 µl disolución de bloqueo en los pozos de las filas B 1 y 2 hasta G 1 y 2. El STD se diluyó sucesivamente, tomando 100 µL y transfiriéndolos

al siguiente pozo (diluciones 1:2) hasta la fila G, los pozos 1 y 2 de la fila H como blancos del ensayo al agregar solamente el diluyente.

Para realizar la cuantificación de anticuerpos contra antígenos polisacáridos por ELISA, todas las muestras se analizan por duplicado y se colocaron 100 µL por cada pozo de la preparación de la muestra de suero de cada paciente en cada una de las placas que se encontraban sensibilizadas con los diferentes polisacáridos de neumococo.

Una vez que se terminaron de colocar las muestras y curvas de calibración, se cubrieron las placas con una película adhesiva y se incubaron durante 2 h a 37 °C; terminada la incubación se retiró el sobrenadante y se lavaron las placas con disolución de lavado (PBS 1X / 0.05% v/v Tween-20) por triplicado.

Revelado

Para revelar se realizó una incubación de 2h con el anticuerpo secundario (anti-IgG humana hecho en cabra acoplado a peroxidasa de rábano) en una dilución 1:5000 empleando la disolución de bloqueo, al finalizar la incubación se lavaron las placas por triplicado nuevamente; terminados los lavados se agregan 100 µL de sustrato, 3,3',5',5'-Tetrametilbencidina. Esta reacción se detuvo con 50 µL de una solución 2 M de H₂SO₄. Finalmente se realizó la lectura en el espectrofotómetro a 450nm y se analizaron los resultados obtenidos por regresión lineal de mínimos cuadrados, para

obtener los valores de concentración de anticuerpos contra cada serotipo de neumococo.

5.4 Clasificación de pacientes con base al número de estudios de concentración de anticuerpos pre y postvacunación con la vacuna PPV23

Los pacientes se clasificaron como pareados (1 estudio prevacunación y 1 estudio postvacunación), tercias (1 estudio prevacunación y 2 estudios postvacunación) y cuartetos (1 estudio prevacunación y 3 estudios postvacunación), se obtuvo la frecuencia de pacientes para cada clasificación.

5.5 Clasificación de la respuesta global de anticuerpos contra serotipos específicos presentes en la vacuna PPV23

Para llevar a cabo esta clasificación se consideró como valor de referencia una concentración mayor o igual a 1,3 $\mu\text{g} / \text{mL}$ de anticuerpos antipolisacárido en el estudio postvacunación con PPV23, considerando como respuesta a PPV23 un aumento en la concentración de anticuerpos del estudio prevacunación al postvacunación con PPV23, y de acuerdo con el porcentaje de serotipos donde hubo respuesta tomando en cuenta la edad de cada paciente, se obtuvo la frecuencia y porcentaje de pacientes para cada clasificación

5.6 Clasificación con base a los niveles de concentración de anticuerpos postvacunación para llevar a cabo la descripción de la respuesta a polisacáridos individuales

Para esta clasificación se consideraron las concentraciones de anticuerpos postvacunación con PPV23 de los 14 serotipos neumocócicos, y se clasificaron de acuerdo con los valores reportados en la literatura (Tabla 1), se obtuvo la frecuencia y porcentaje de pacientes para cada clasificación.

5.7 Clasificación de los pacientes con base a la cantidad de dosis y fechas de aplicación de la vacuna conjugada PCV7

Los pacientes se clasificaron de acuerdo con la cantidad de dosis de la vacuna conjugada PCV7 y de acuerdo con las fechas de aplicación de estas, tomando como referencia la cartilla nacional de vacunación mexicana, se obtuvo la frecuencia y porcentaje de pacientes para cada clasificación (Anexo).

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se consideraron dos grupos etarios para valorar la respuesta a antígenos polisacáridos, teniendo en cuenta una respuesta postvacunación adecuada cuando las concentraciones de anticuerpos antipolisacárido son mayores o iguales a 1,3 $\mu\text{g/mL}$.

Se analizaron 313 datos, descartándose 42 registros debido a que se trataba de datos únicos (Tabla 4). Finalmente se incluyeron 246 registros (123 pacientes), con un solo estudio postvacunación. En este grupo de datos encontramos que el 15,4% tuvo una respuesta postvacunación deficiente a los polisacáridos vacunales, es decir pacientes con SAD.

Al llevar a cabo la interpretación de los resultados, cuando el título de preinmunización para un serotipo dado ya es de 1,3 $\mu\text{g} / \text{mL}$ pudiera creerse que debido a que el título de preinmunización ya es protector, un aumento en la concentración, es decir un aumento en la respuesta a la vacunación para ese serotipo es irrelevante. Sin embargo, esto ignora el propósito de la vacunación, que es determinar si la maquinaria inmunológica necesaria para la respuesta a los antígenos polisacáridos está actualmente intacta ⁽¹⁵⁾, es por ello por lo que en la interpretación de los resultados en el estudio postvacunación se consideró como una respuesta a la vacunación, un aumento en la concentración de anticuerpos

7,3 % contó con respuestas prevacunación eficientes que después de realizar el estudio postvacunación ya no lo fueron. Para saber el porqué de esta disminución,

asignamos un valor arbitrario de 0,5 µg/mL más sobre el valor encontrado en los resultados postvacunación de este grupo de pacientes.

Con este aumento para este grupo de pacientes, ahora el 44,4 % cumplirían con los criterios y por lo tanto serían pacientes NO SAD, 22,2% no cumplirían con los criterios, sin embargo la edad en la que se realizaron los estudios prevacunación fueron antes de los 6 años y los estudios postvacunación se realizaron a los 6 años por lo que hay distintos criterios de interpretación entre cada etapa de edad, ya que como se sabe la evaluación clínica de la respuesta global a la inmunización neumocócica depende del número de serotipos a los que cada paciente es capaz de generar una respuesta adecuada y la edad influye en el espectro de respuestas a los diversos serotipos incluidos en la vacuna ⁽³⁷⁾. Por lo que en estos pacientes es difícil establecer un adecuado criterio de interpretación, que permita involucrar esta transición en la edad del paciente. Finalmente, tan solo el 33,3 % no cumpliría con los criterios y por lo tanto seguirían siendo SAD (Tabla 3).

Tabla 3. Respuesta de pacientes NO SAD/SAD al añadir un valor arbitrario sobre el valor encontrado postvacunación con PPV23.

Paciente	Edad pre. *	Edad post. **	# de serotipos protectores post. ***	# de serotipos protectores añadidos ⁺	Total **	Observaciones
1	1a 5m	1a 6m	6	1	8	Paciente NO SAD
2	5a 8m	6a	9	0	9	Influencia de la edad en el criterio de interpretación.

Tabla 3. Respuesta de pacientes NO SAD/SAD al añadir un valor arbitrario sobre el valor encontrado postvacunación con PPV23|| CONTINUACIÓN.

Pacient e	Edad pre. *	Edad post. **	# de serotipos protectores post. ***	# de serotipo protectores añadidos ⁺	Total **	Observaciones
3	8a 2m	8a 3m	8	0	8	Paciente SAD
4	3a 8m	3a 9m	4	4	8	Paciente NO SAD
5	5a 9m	6a	8	0	8	Influencia de la edad en el criterio de interpretación.
6	14a 8m	14a 9m	7	2	9	Paciente SAD
7	2a 2m	2a 3m	0	13	13	Paciente NO SAD
8	3a 5m	3a 6m	2	1	3	Paciente SAD
9	1a 11m	2a	2	5	7	Paciente NO SAD

*Edad prevacunación con PPV23. **Edad postvacunación con PPV23 ***# de serotipos protectores postvacunación con PPV23 + # de serotipo protectores que se añaden cuando se toma en cuenta 0.5 µg/mL más sobre el valor encontrado postvacunación con PPV23 ** Total de serotipos protectores postvacunación con PPV23.

Por lo antes dicho es atribuible esta disminución en la concentración de anticuerpos postvacunación de algunos serotipos, a la opsonización dependiente de complemento. Ya que la opsonización dependiente de complemento iniciada por anticuerpos es un mecanismo inmunitario importante que protege al huésped contra infecciones neumocócicas ⁽⁴⁾, se sugiere que las IgG son constantemente fagocitadas y por ello su concentración se ve disminuida. No obstante, aún hacen

falta más estudios que permitan definir con mayor precisión el porqué de estas disminuciones.

El 80.5% cuentan con respuestas postvacunación adecuadas; 36.6% tuvieron una respuesta prevacunación deficiente y misma que se volvió protectora después de aplicar la vacuna 23 valente (Gráfica 1). Estos pacientes fueron denominados SAD TRANSITORIO/ NO SAD, debido a que la falta de anticuerpos protectores previa a la inmunización con la vacuna 23 valente no define una inmunodeficiencia, estos pacientes tienen una respuesta normal a la inmunización ⁽³⁶⁾, lo que sugiere que los defectos en la respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos en niños pequeños en algunos casos es un problema transitorio y probablemente se deba a la regulación inmunológica condicionada por la vida intrauterina.

Se sabe que las células similares a B1 humanas están presentes al nacer, mientras que las células B de la zona marginal se desarrollan entre 1 y 2 años de edad, y esto puede modular cualitativamente la especificidad y la eficacia de los anticuerpos polirreactivos ⁽⁴¹⁾. Asimismo, los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de los recién nacidos son potencialmente desencadenados por organismos comensales que colonizan las superficies mucosas al nacer y, por lo tanto, deben regularse para evitar una inflamación dañina ⁽⁴¹⁾.

Siegrist y Aspinall mencionaron en el 2009 que las células B infantiles de la zona marginal expresan niveles disminuidos de CD21, lo que limita su capacidad para responder a los complejos de polisacárido-complemento, así como los recién nacidos tienen bajos niveles de C3d, lo que limita su respuesta a los complejos antígeno-C3d ⁽³³⁾. Además, las señales coestimuladoras de células B, el factor

activador de células B (BAFF) y/o un ligando inductor de proliferación (APRIL), son limitadas ⁽³³⁾.

Otro factor que podría contribuir a esta falta de respuesta es que los anticuerpos de origen materno se unen a los antígenos de la vacuna de manera epítopespecífica y, por lo tanto, evitan que las células B del lactante accedan a los epítos vacunales inmunodominantes ⁽³³⁾.

Por lo que es importante que después de realizar el estudio prevacunación se considere la aplicación de la vacuna PPV23 en aquellos niños que cursan con infecciones respiratorias recurrentes, ya que, con la sola aplicación de esta misma, se pueden solucionar los problemas respecto a sus infecciones recurrentes y por consiguiente mejorar su calidad de vida.

Hay que tomar en cuenta evitar falsos negativos, por ejemplo, en el diagnóstico de un caso de SAD con fenotipo de memoria, por lo que para aquellos pacientes que persisten con infecciones del tracto respiratorio a pesar de una respuesta inicial adecuada se recomendaría realizar a los 6 meses posteriores a la aplicación de PPV23 una cuantificación de anticuerpos antineumocócicos y corroborar los resultados.

En el caso de tratarse de pacientes con un problema derivado de la funcionalidad de anticuerpos, si sus molestias persistieran a lo largo del tiempo, se recomendaría realizar estudios mediante un ensayo opsonofagocítico (OPA), que se utiliza para medir los anticuerpos funcionales provocados por las vacunas neumocócicas ⁽²¹⁾.

Por lo tanto, no hay que perder de vista que para cada paciente existe una evaluación personalizada y que cada caso es único e individual por lo que de acuerdo con su evolución clínica será necesario o no derivar en más estudios clínicos o considerar algún otro tipo de tratamiento.

En un estudio para evaluar la inmunogenicidad de la vacuna PPV23 en niños mexicanos, se encontraron mayores niveles de inmunogenicidad entre los niños mayores de 2 años, alcanzando una respuesta del 100 % a los 4 años y una inmunogenicidad adecuada del 83 % de los participantes en general. Lo cual contrasta con estudios previos en países en desarrollo ⁽¹⁰⁾.

También se ha demostrado que la vacuna PPV23 es inmunogénica en niños menores a 2 años. Sin embargo, existen problemas relacionados con el uso de la esta vacuna en pacientes de esa edad, ya que la administración temprana de PPV23 puede dar lugar a una hiporrespuesta, por lo que se sugiere monitorear la cinética de la respuesta inmune a lo largo del tiempo ⁽¹⁰⁾.

Al considerar las concentraciones de anticuerpos postinmunización para cada serotipo encontramos que la suma de los porcentajes de pacientes con concentraciones altas y normales fue del 90,3% (Gráfica 2), al considerar este análisis solo en los pacientes NO SAD encontramos que éstos representan el 80,5% de los datos, lo que sugiere que los valores de concentración de anticuerpos altos y normales prevalecen en pacientes sanos.

Sin embargo, la respuesta de anticuerpos a un polisacárido único no predice la capacidad o incapacidad de responder a la mayoría o a todos los demás serotipos.

Por lo tanto, este estudio es complementario y se recomienda medir la respuesta de al menos seis anticuerpos diferentes a los serotipos de la vacuna 23 valente para obtener una estimación confiable del espectro de respuestas de un paciente determinado ⁽³⁶⁾.

Se analizaron 7 casos con 2 estudios postvacunación (Tabla 4); el 42.9% tuvieron una respuesta adecuada en el primer estudio postvacunación (Gráfica 3), mientras que en el segundo estudio postvacunación el 71.4% contaba con una respuesta inadecuada (Gráfica 3.1). En estos pacientes se encontró que el 57.1% posee concentraciones altas en el primer estudio postvacunación y en el segundo estudio el 71.4% de los pacientes cuenta con concentraciones normales (Gráfica 4).

Se incluyó a un solo paciente con 3 estudios postvacunación, en el primero de ellos se encontró que la respuesta global postvacunación fue adecuada, sin embargo, en el último estudio postvacunación encontramos que la respuesta fue deficiente. Los datos del segundo estudio no estaban disponibles al momento de realizar este estudio.

La concentración de los anticuerpos postinmunización relacionada a polisacáridos individuales en principio fue alta, pero después de 1 año en el tercer estudio postinmunización las concentraciones se consideran normales (Datos no mostrados).

Tabla 4. Cantidad de datos por paciente requeridos.

Número de datos	Total	Pareados	Triadas	Cuartetos	Unidatos
	313	246	21	4	42

Estos pacientes con más de un estudio postvacunación muestran en su mayoría una disminución general de la concentración de anticuerpos a lo largo del tiempo. En estos casos es necesario realizar un estudio para definir el intervalo de tiempo adecuado para aplicar un refuerzo, para mantener las concentraciones protectoras de anticuerpos en estos pacientes.

Caya y col. en una revisión sistemática mencionan que una base para recomendar la revacunación con PPV23 en aquellos con mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) a una dosis óptima de 0,5 mL es un intervalo de 5 años entre dosis. No parece haber ninguna evidencia de hiporreactividad inmunológica después de la revacunación con PPV23 ⁽⁶⁾. Sin embargo, no hay evidencia que respalde un intervalo diferente para el refuerzo de PPV23 en niños menores de 10 años en comparación con personas mayores ⁽⁶⁾, lo que cuestiona la base de las pautas actuales para poblaciones pediátricas jóvenes, por lo que se justifica una mayor investigación en este grupo de edad.

En este trabajo, alrededor del 65% de los pacientes cuentan con una o más vacunas antineumocócicas y, por lo tanto, se requiere un historial de vacunación confiable para la interpretar adecuadamente de los resultados ⁽³⁶⁾.

Se ha señalado que los pacientes que han recibido previamente PCV7, que incluso no respondían únicamente a PPV23, mostraron una respuesta de memoria más rápida y pronunciada después de la preparación con PCV7 ⁽³⁰⁾, por lo que PCV7 podría influenciar en la respuesta adecuada a PPV23.

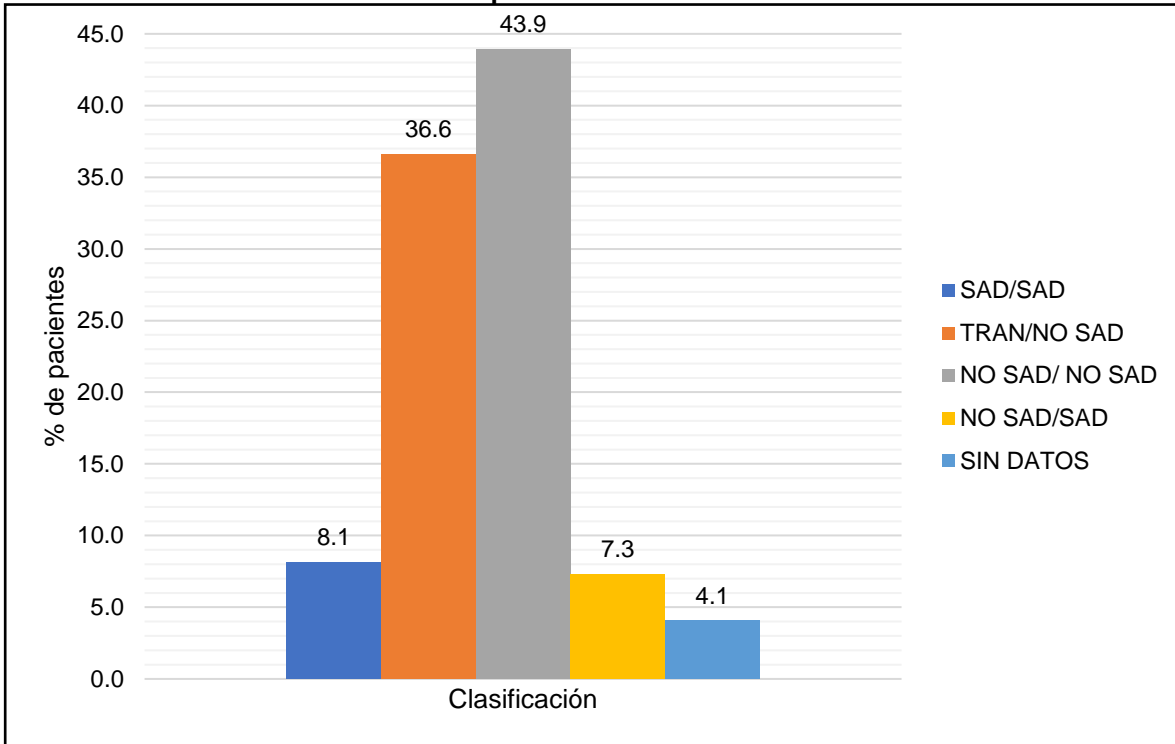
Resulta importante también conocer quienes han recibido PCV7, ya que los pacientes con una respuesta deficiente de anticuerpos previo a la vacunación con PPV23 que ya recibieron PCV7, puede ser un indicativo de que en general existe un problema aunado a la respuesta a antígenos neumocócicos.

En los 123 pacientes con un solo estudio postvacunación, el 52.8% tienen el esquema de vacunación completo, el 40.7% ha sufrido retrasos en la aplicación de las dosis de la vacuna conjugada (Gráfica 5 y 6). En los pacientes con 2 estudios postvacunación el 71.4% cuenta con un esquema completo y al mismo tiempo estas vacunas se han aplicado de manera extemporánea (Gráfica 7 y 8).

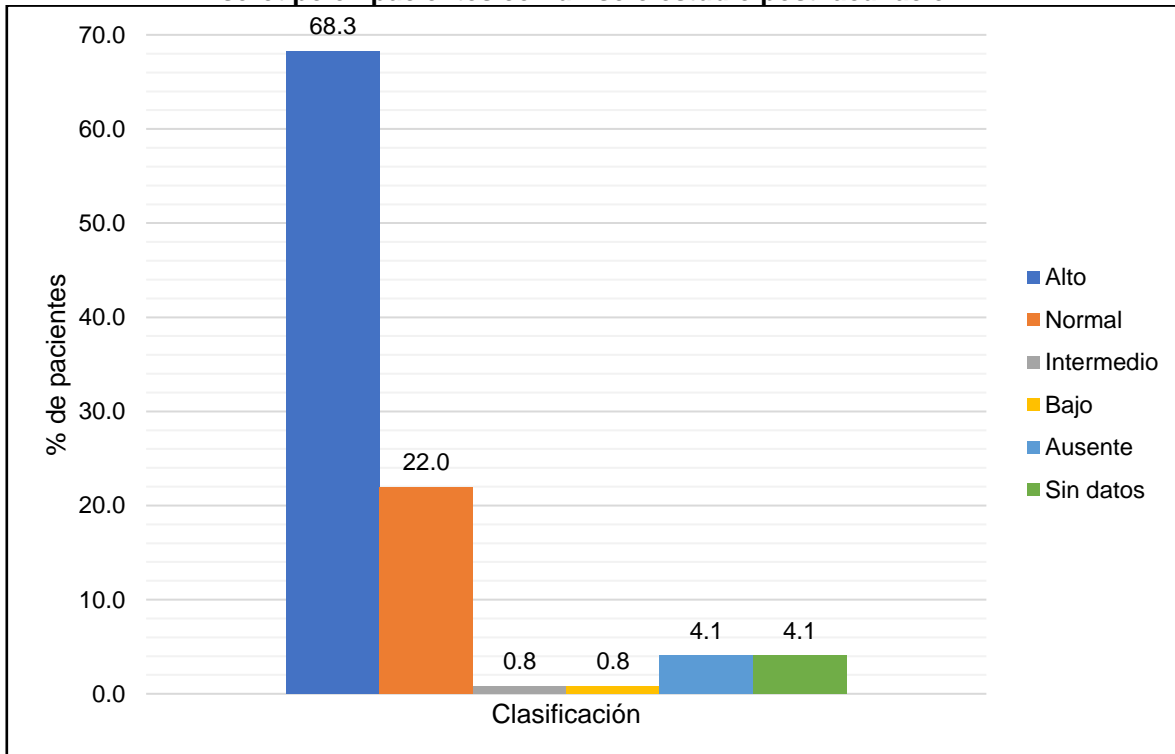
Estos resultados muestran la necesidad de realizar un estudio más amplio que nos permita establecer si el retraso en la aplicación del esquema se debe a causas relacionadas con las manifestaciones clínicas de SAD, la falta de apego al esquema de los cuidadores del paciente o bien, a que la vacuna no estaba disponible.

La revisión del esquema de vacunación de los pacientes resulta importante ya que es indispensable conocer que tanto afecta el apego estricto al esquema de vacunación dadas las condiciones clínicas que presentan estos pacientes.

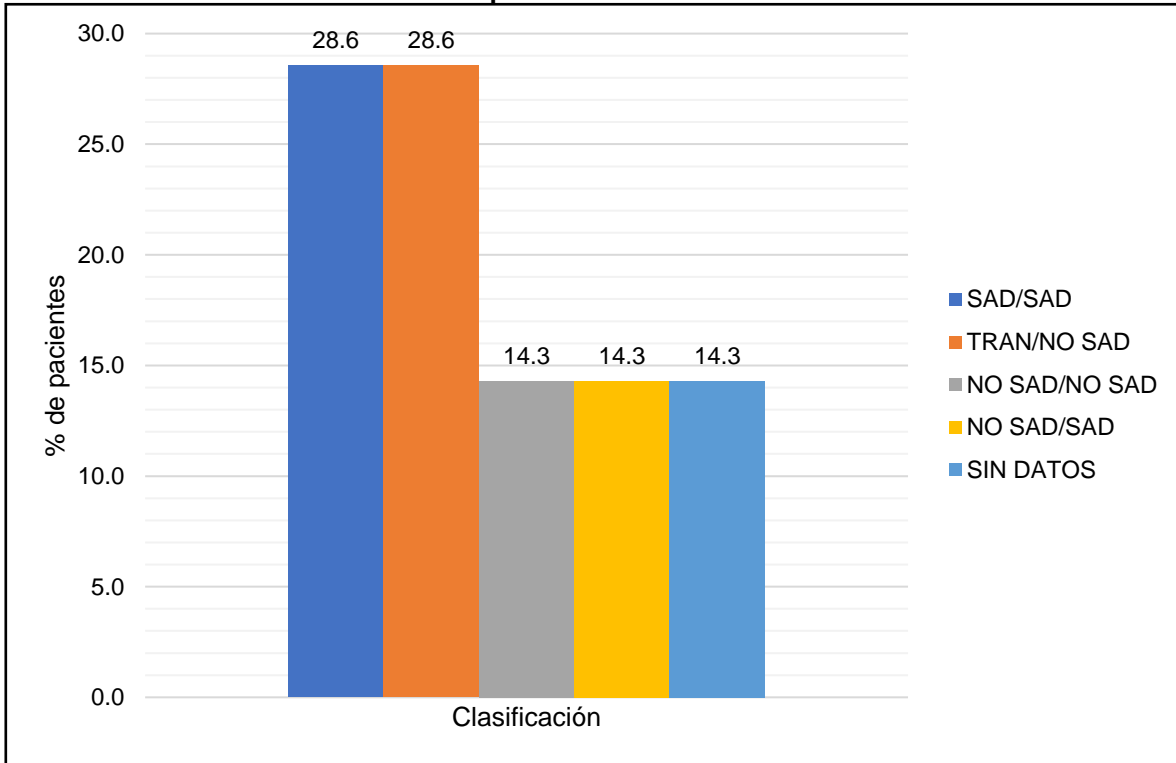
Gráfica 1. Clasificación de la respuesta de anticuerpos en pacientes con un solo estudio postvacunación.



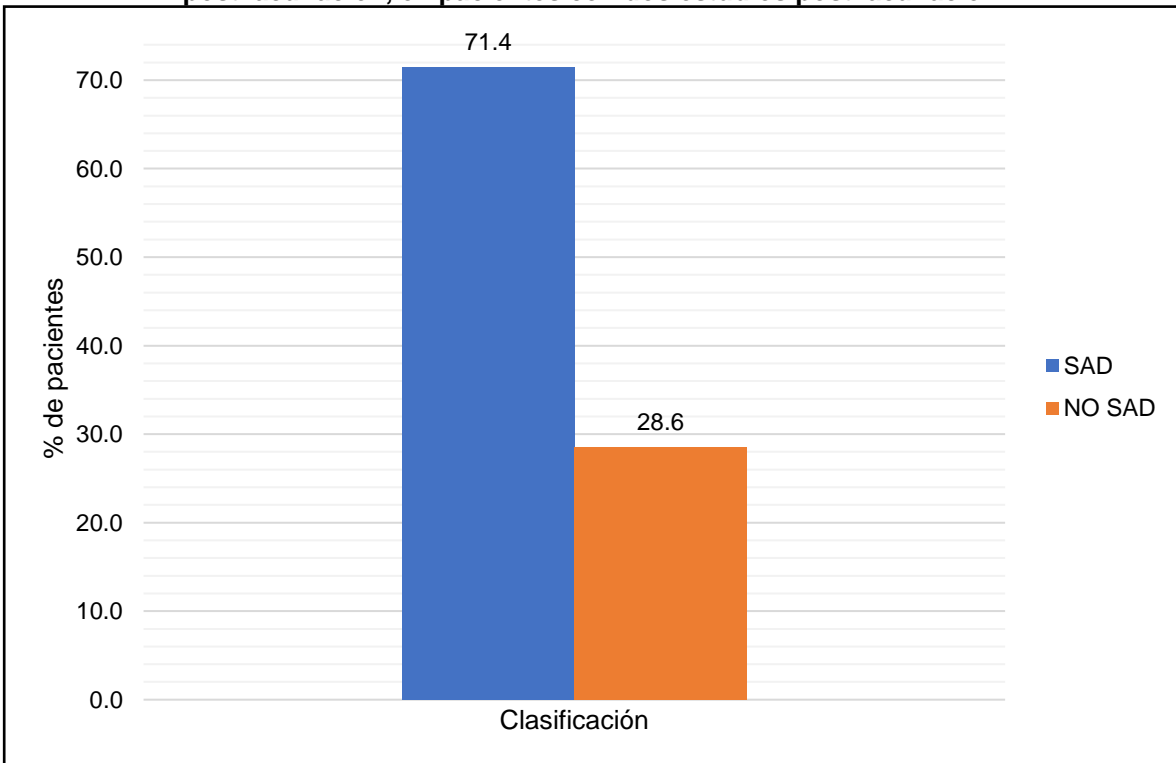
Gráfica 2. Clasificación de la concentración de anticuerpos postinmunización para cada serotipo en pacientes con un solo estudio postvacunación.



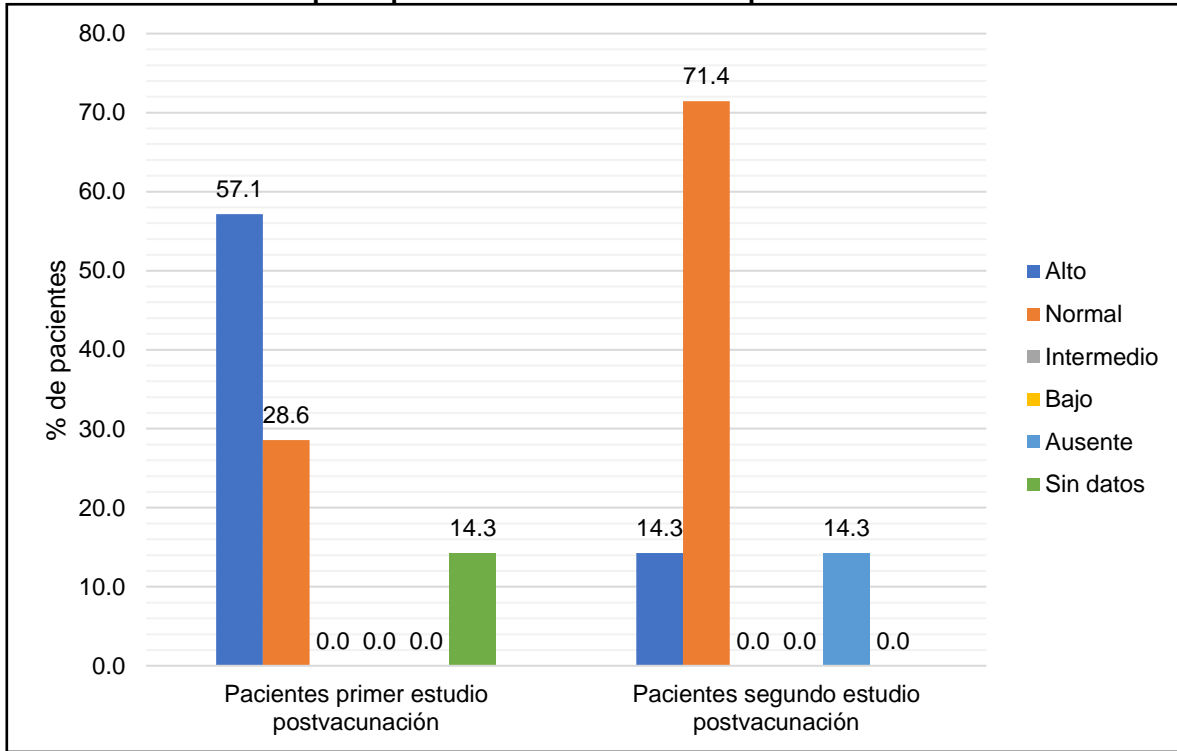
Gráfica 3. Clasificación de la respuesta de anticuerpos en pacientes con dos estudios postvacunación.



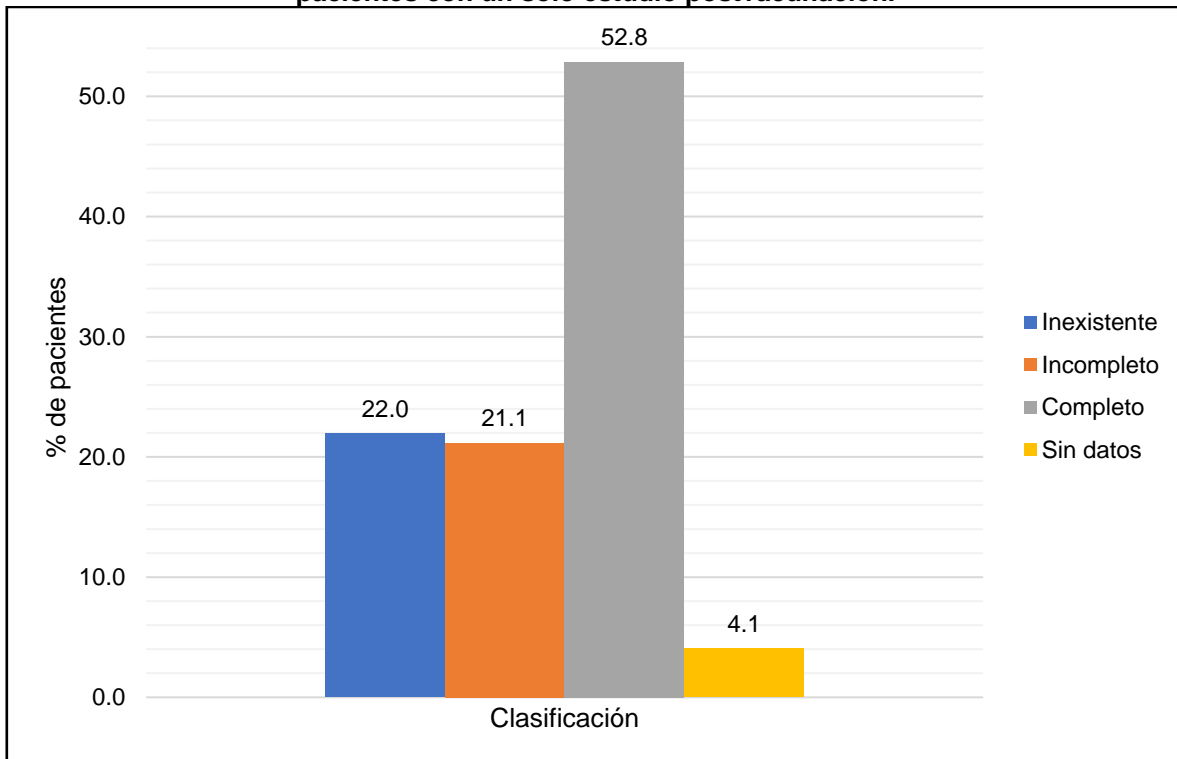
Gráfica 3.1 Clasificación de la respuesta de anticuerpos en el segundo estudio postvacunación, en pacientes con dos estudios postvacunación.



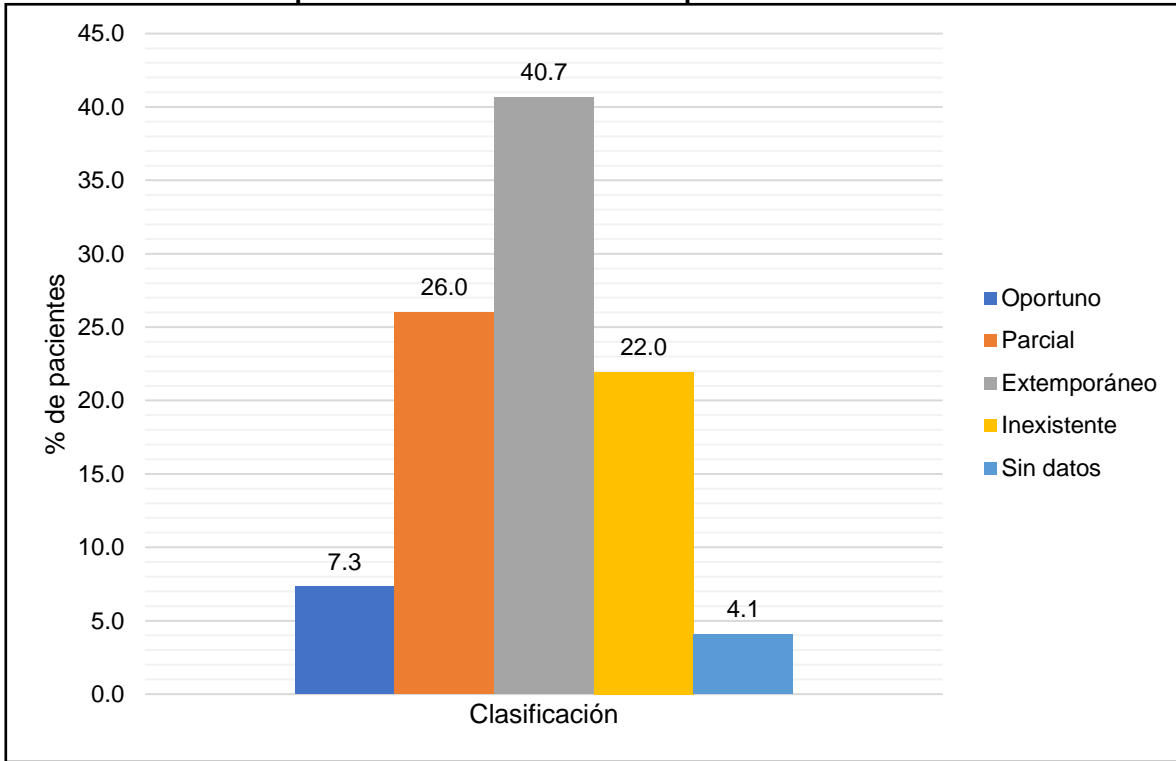
Gráfica 4. Clasificación de la concentración de anticuerpos postinmunización para cada serotipo en pacientes con dos estudios postvacunación



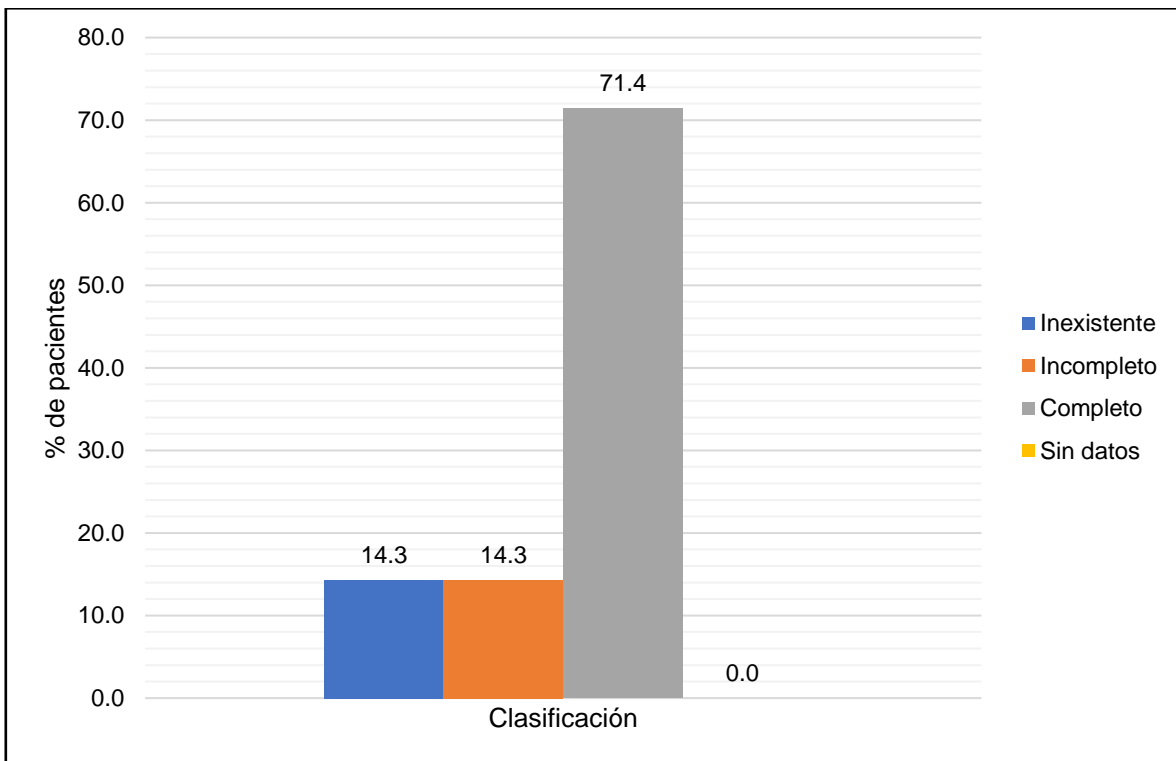
Gráfica 5. Clasificación de la cantidad de dosis aplicada de la vacuna conjugada en pacientes con un solo estudio postvacunación.



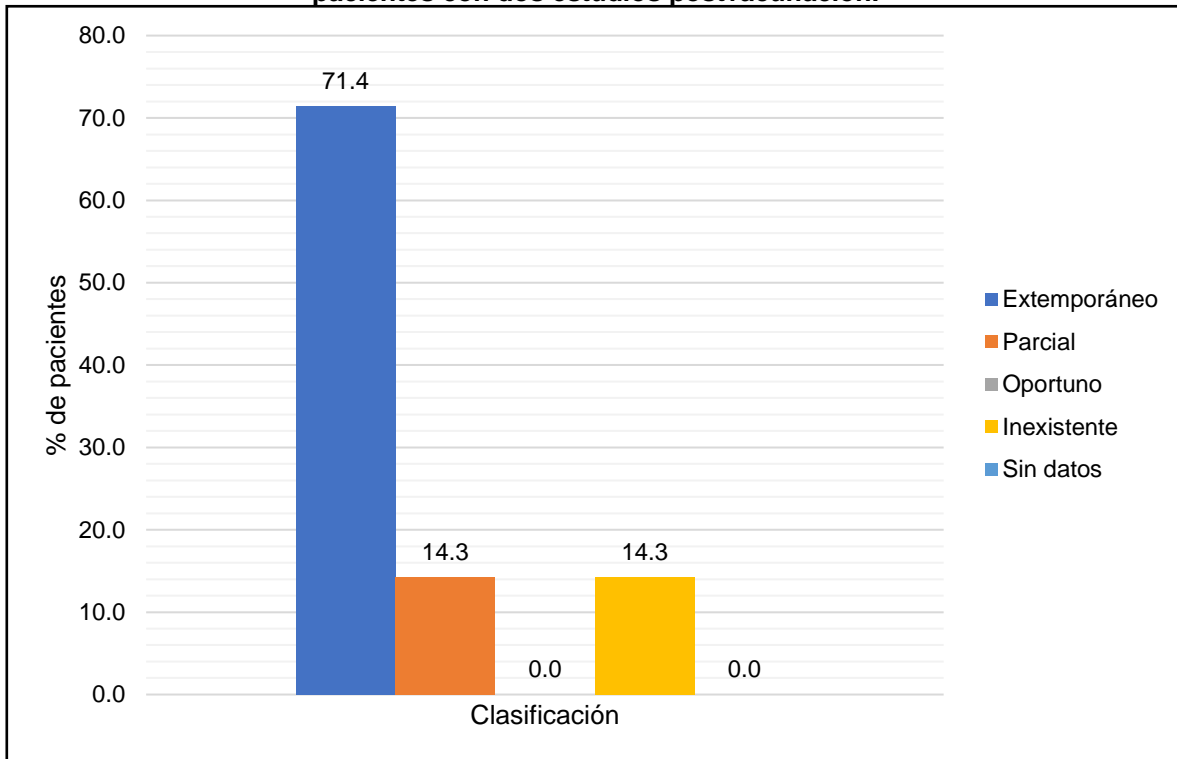
Gráfica 6. Clasificación de las fechas de aplicación de la dosis de la vacuna conjugada en pacientes con un solo estudio postvacunación.



Gráfica 7. Clasificación de la cantidad de dosis aplicada de la vacuna conjugada en pacientes con dos estudios postvacunación.



Gráfica 8. Clasificación de las fechas de aplicación de la dosis de la vacuna conjugada en pacientes con dos estudios postvacunación.



7. CONCLUSIONES

- Se clasificó exitosamente la respuesta global de anticuerpos contra antígenos polisacáridos usando los criterios actuales.
- Los pacientes estudiados tienen retrasos en la aplicación del esquema de vacunación contra neumococo.
- El 36.6% de los pacientes analizados tiene defectos transitorios de la respuesta de anticuerpos a los antígenos polisacáridos, mismos que con la aplicación de PPV23 revirtieron.
- El 15.4% de los pacientes estudiados fueron clasificados como SAD.

Finalmente, es importante el retraso en la aplicación del esquema de vacunación contra neumococo en todos los pacientes que estudiamos en el presente trabajo, la prevalencia mayor de casos diagnosticados de SAD en el grupo de estudio y que poco más de la tercera parte de los casos sospechados tuvieran un defecto transitorio de la inmunidad humoral contra los antígenos capsulares de neumococo, resalta la importancia de que más centros de salud sospechen y documenten los casos de pacientes que se presentan a sus unidades con las características clínicas de SAD; por otra parte se vuelve necesario realizar un estudio multicéntrico para establecer la prevalencia de esta enfermedad en México y así combatir el subdiagnóstico, lo que indudablemente beneficiara a nuestros pacientes y sus familias.

Anexo: Clasificación del esquema de vacunación de la vacuna neumocócica conjugada.

Tabla 5. Esquema de vacunación de la vacuna neumocócica conjugada.

Dosis	Edad de vacunación oportuna (meses)
Primera	2
Segunda	4
Refuerzo	12

Fuente: Cartilla Nacional de Salud, Niñas y Niños de 0 a 9 años de edad. (2022).

Tabla 6. Clasificación de acuerdo con la cantidad de dosis aplicada de la vacuna conjugada.

Dosis	Situación del esquema de vacunación
0	Inexistente
1 a 2	Incompleto
3	Completo

Elaboración propia.

Tabla 7. Clasificación de acuerdo con las fechas de aplicación de las dosis de la vacuna conjugada.

	Situación del esquema de vacunación
La primera dosis a destiempo	Extemporáneo
La primera o las 2 primeras dosis en tiempo y forma	Parcial
3 dosis en tiempo y forma	Oportuno

Elaboración propia.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abraham, R. S. (2012). Relevance of antibody testing in patients with recurrent infections. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(2), 558–559.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.013>
2. Aghamohammadi, A., Moin, M., Karimi, A., Naraghi, M., Zandieh, F., Isaeian, A., Tahaei, A., Talaei-Khoei, M., Kouhi, A., Abdollahzade, S., Pouladi, N., Heidari, G., Amirzargar, A. A., Rezaei, N., & Sazgar, A. A. (2008). Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *American Journal of Otolaryngology*, 29(6), 385–392. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.11.007>
3. Anderson, J. T., Cowan, J., Condino-Neto, A., Levy, D., & Prusty, S. (2022). Health-related quality of life in primary immunodeficiencies: Impact of delayed diagnosis and treatment burden. *Clinical Immunology*, 236, 108931. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108931>
4. Borgers, H., Moens, L., Picard, C., Jeurissen, A., Raes, M., Sauer, K., Proesmans, M., de Boeck, K., Casanova, J. L., Meyts, I., & Bossuyt, X. (2010). Laboratory diagnosis of specific antibody deficiency to pneumococcal capsular polysaccharide antigens by multiplexed bead assay. *Clinical Immunology*, 134(2), 198–205. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.10.006>

5. Boyle, R. J., Le, C., Balloch, A., & Tang, M. L. K. (2006). The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clinical and Experimental Immunology*, 146(3), 486–492. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03242.x>
6. Caya, C. A., Boikos, C., Desai, S., & Quach, C. (2015). Dosing regimen of the 23-valent pneumococcal vaccination: A systematic review. *Vaccine*, 33(11), 1302–1312. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.060>
7. Coria, E., Espinosa, S., Espinosa, F., Vargas, M. E., & Blancas, L. (2010). Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México: *Revista Alergia México*, 57(5), 159-163.
8. Daly, T. M., & Hill, H. R. (2014). Use and Clinical Interpretation of Pneumococcal Antibody Measurements in the Evaluation of Humoral Immune Function. *Clinical and Vaccine Immunology*, 22(2), 148–152. <https://doi.org/10.1128/cvi.00735-14>
9. Einarsson, O., & Wirth, J. A. (1996). Sinopulmonary Syndromes. *Clinical Pulmonary Medicine*, 3(4), 199–207. <https://doi.org/10.1097/00045413-199607000-00004>
10. Espinosa-Padilla, S. E., Murata, C., Estrada-Parra, S., Santos-Argumedo, L., Mascareñas, C., Franco-Paredes, C., & Espinosa-Rosales, F. J. (2012). Immunogenicity of A 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Mexican Children. *Archives of Medical Research*, 43(5), 402–405. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.07.005>

11. Estrada, J., Najera, M., Pounds, N., Catano, G., & Infante, A. J. (2016). 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. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(2), 205–208. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000964>
12. Ferreyra, P. N., Nagao, A. T., Costa-Carvalho, B., & Sales, C. M. (2001). Síndrome de deficiencia de anticuerpos antipolisacáridos con niveles séricos normales de inmunoglobulinas. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*, 32(4), 109-116.
13. García, D.A., Macías, A.P., Pérez, L., Rodríguez, M.B., Albores, Y.F., Tlacuilo, A., et al. (2020). Características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en niños de un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex*, 67(3), 202-213.
14. Guaní-Guerra, E., Jiménez-Romero, A. I., García-Ramírez, U. N., Velázquez-Ávalos, J. M., Martínez-Guzmán, E., Sandoval-Ramírez, E., & Camacho-Meza, I. (2017). Disease burden for patients with primary immunodeficiency diseases identified at reference hospitals in Guanajuato, Mexico. *PLOS ONE*, 12(4), e0175867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175867>
15. Hare, N. D., Smith, B. J., & Ballas, Z. K. (2009). Antibody response to pneumococcal vaccination as a function of preimmunization titer. *Journal of*

- Allergy and Clinical Immunology*, 123(1), 195–200.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.021>
16. Hernández, C., Espinosa, F., Espinosa, S. E., Hernández, A. R., & Blancas, L. (2016). Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx*, 63(2), 180-189.
17. Janssen, W. J., Nierkens, S., Sanders, E. A., Boes, M., & van Montfrans, J. M. (2015). Antigen-specific IgA titres after 23-valent pneumococcal vaccine indicate transient antibody deficiency disease in children. *Vaccine*, 33(46), 6320–6326. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.041>
18. Javier, F. C., Moore, C. M., & Sorensen, R. U. (2000). Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 84(1), 25–30.
[https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62736-6](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62736-6)
19. Leiva, L. E., Monjure, H., & Sorensen, R. U. (2014). Modulatory Role of Intravenous Gammaglobulin (IgIV) on the in vitro Antibody Response to a Pneumococcal Polysaccharide Antigen. *Journal of Clinical Immunology*, 35(2), 206–212. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0120-6>
20. Lugo Reyes, S. O., Ramirez-Vazquez, G., Cruz Hernández, A., Medina-Torres, E. A., Ramirez-Lopez, A. B., España-Cabrera, C., Hernandez-Lopez, C. A., Yamazaki-Nakashimada, M. A., Espinosa-Rosales, F. J., Espinosa-Padilla, S. E., & Murata, C. (2015). Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary

- Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over two Decades. *Journal of Clinical Immunology*, 36(1), 56–65. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0226-5>
21. Martinez, J. E., Clutterbuck, E. A., Li, H., Romero-Steiner, S., & Carlone, G. M. (2006). Evaluation of Multiplex Flow Cytometric Opsonophagocytic Assays for Determination of Functional Anticapsular Antibodies to *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical and Vaccine Immunology*, 13(4), 459–466. <https://doi.org/10.1128/cvi.13.4.459-466.2006>
22. May, A., Zielen, S., von Ilberg, C., & Weber, A. (1999). Immunoglobulin deficiency and determination of pneumococcal antibody titers in patients with therapy-refractory recurrent rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 256(9), 445–449. <https://doi.org/10.1007/s004050050186>
23. McCusker, C., Upton, J., & Warrington, R. (2018). Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(S2). <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0290-5>
24. Muciño, O. E., Mould, Q. J., Farkouh, R., & Strutton, D. (2011). Evaluación Económica de un Programa de Inmunización Infantil en México Basado en la Vacuna Neumocócica Conjugada 13-Valente. *Value in Health*, 14(5), S65-S70. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.025>

25. Murphy, K. (2019). *Inmunología de Janeway (1a. ed.)*, Manual moderno, http://moderno.ipublishcentral.com.pbidi.unam.mx:8080/epubreader/inmunologia-de-janeway?epub=https%3A%2F%2Freaderservices-ipublishcentral-com.pbidi.unam.mx%3A2443%2Fmanualmoderno%2F50124673%2Fepubreader%2Fprocess_76511%2Fepubcontent_v2%2F
26. Perez, E. E., & Ballou, M. (2020). Diagnosis and management of Specific Antibody Deficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 40(3), 499–510. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2020.03.005>
27. Perez, E., Bonilla, F. A., Orange, J. S., & Ballou, M. (2017). Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00586>
28. Pletz, M. W., Maus, U., Krug, N., Welte, T., & Lode, H. (2008). Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32(3), 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.01.021>
29. Quinn, J., Modell, V., Orange, J. S., & Modell, F. (2022). Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00662-6>
30. Rose, M. A., Schubert, R., Strnad, N., & Zielen, S. (2005). Priming of Immunological Memory by Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children Unresponsive to 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine. *Clinical*

- and Vaccine Immunology*, 12(10), 1216–1222.
<https://doi.org/10.1128/cdli.12.10.1216-1222.2005>
31. Ruuskanen, O., Nurkka, A., Helminen, M., Viljanen, M. K., Käyhty, H., & Kainulainen, L. (2013). Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. *Clinical and Experimental Immunology*, 172(2), 238–244.
<https://doi.org/10.1111/cei.12053>
32. Schatorjé, E. J. H., de Jong, E., van Hout, R. W. N. M., García Vivas, Y., & de Vries, E. (2016). The Challenge of Immunoglobulin-G Subclass Deficiency and Specific Polysaccharide Antibody Deficiency – a Dutch Pediatric Cohort Study. *Journal of Clinical Immunology*, 36(2), 141–148.
<https://doi.org/10.1007/s10875-016-0236-y>
33. Siegrist, C. A., & Aspinall, R. (2009). B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nature Reviews Immunology*, 9(3), 185–194.
<https://doi.org/10.1038/nri2508>
34. Sorensen R. U. (1997) Clasificación y manejo de las deficiencias de anticuerpos específicos con inmunoglobulinas normales. Actualización. Boletín-Lagid.
35. Sorensen, R. U., & Edgar, D. (2019). Specific Antibody Deficiencies in Clinical Practice. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(3), 801–808. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.024>

36. Sorensen, R. U., Harvery. T. y Leiva, L. E. (2012). Selective Antibody Deficiency with Normal Immunoglobulins. *Immunodeficiency*. Krassimir Metodiev. <https://doi.org/10.5772/51709>
37. Sorensen, R. U., Leiva, L. E., Javier, F. C., Sacerdote, D. M., Bradford, N., Butler, B., Giangrosso, P. A., & Moore, C. (1998). Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 102(2), 215–221. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70089-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70089-2)
38. Tregoning, J. S., & Schwarze, J. (2010). Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(1), 74–98. <https://doi.org/10.1128/cmr.00032-09>
39. Wall, L. A., Dimitriades, V. R., & Sorensen, R. U. (2015). Specific Antibody Deficiencies. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 35(4), 659–670. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.003>
40. Wernette, C. M., Frasch, C. E., Madore, D., Carlone, G., Goldblatt, D., Plikaytis, B., Benjamin, W., Quataert, S. A., Hildreth, S., Sikkema, D. J., Käyhty, H., Jonsdottir, I., & Nahm, M. H. (2003). Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Quantitation of Human Antibodies to Pneumococcal Polysaccharides. *Clinical and Vaccine Immunology*, 10(4), 514–519. <https://doi.org/10.1128/cdli.10.4.514-519.2003>

41. Zhang, X., Zhivaki, D., & Lo-Man, R. (2017). Unique aspects of the perinatal immune system. *Nature Reviews Immunology*, 17(8), 495–507.
<https://doi.org/10.1038/nri.2017.54>