

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE QUÍMICA

DETERMINACIÓN DE LOS DEFECTOS DE
LA RESPUESTA DE ANTICUERPOS IgG ANTI-
POLISACÁRIDOS, EN NIÑOS CON ASMA Y
ALERGIA, CON INFECCIONES RECURRENTE
DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR QUE
NO HAN RECIBIDO LA VACUNA PPSV23
COMPARADOS CONTRA UN GRUPO
CONTROL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

JIMENA RIOS REYES

Ciudad Universitaria, CDMX, 2023





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: ENRIQUE ORTEGA SOTO**

VOCAL: **PROFESORA: MÓNICA BERENICE HERAS CHAVARRÍA**

SECRETARIO: **PROFESOR: EDGAR ALEJANDRO MEDINA TORRES**

1ER. SUPLENTE: **PROFESOR: LUIS ÁNGEL FLORES MEJÍA**

2º SUPLENTE: **PROFESOR: OCTAVIO CASTRO ESCAMILLA**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Unidad De Investigación En Inmunodeficiencias. Instituto Nacional de Pediatría.

ASESOR DEL TEMA:

Edgar Alejandro Medina Torres

SUSTENTANTE:

Jimena Rios Reyes

Este trabajo fue financiado por Recursos Fiscales para investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

Índice

ÍNDICE DE TABLAS.....	4
ÍNDICE DE <i>FIGURAS</i>	4
RESUMEN.....	6
ANTECEDENTES.....	7
Generalidades del Sistema Inmunológico	7
Respuesta Inmune Adaptativa	7
Respuesta de Linfocitos B y anticuerpos.	8
Memoria Inmunológica.....	12
Afinidad	13
Errores Innatos Humanos de la Inmunidad (EII).....	14
Inmunodeficiencia de Anticuerpos Específicos (SAD)	15
Diagnóstico de la SAD	17
Clasificación de SAD	18
Tratamiento de SAD	19
Asma y Alergia	20
JUSTIFICACIÓN.....	22
HIPÓTESIS	23
OBJETIVOS	23
Objetivo general.....	23
Objetivos particulares.....	23
METODOLOGÍA.....	24
Selección de Pacientes y Obtención de muestras.....	24
Cuantificación de anticuerpos y Prueba de afinidad	25
ELISA	25
Prueba de Afinidad	26
Interpretación de Resultados.....	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN.....	43
CONCLUSIONES.....	49
PERSPECTIVAS	50
REFERENCIAS	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de respuesta a la vacuna de Polisacáridos de <i>Pneumococo</i> (Tomada y modificada de Sorensen & Edgar, 2019).....	19
Tabla 2. Características de los pacientes del estudio	28
Tabla 3. Clasificación por ELISA de los pacientes.	29
Tabla 4. Comparación por edad de los grupos de estudio.	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases de las respuestas inmunitarias adaptativas.	8
Figura 2. Estructura del anticuerpo.	9
Figura 3. Clases de anticuerpos.....	10
Figura 4. Especificidad, memoria y contracción de las respuestas inmunitarias adaptativas.	12
Figura 5. Ejemplo de Curva de Calibración para Anticuerpos Anti-PSP 11A.	26
Tabla 2. Características de los pacientes del estudio	28
Tabla 3. Clasificación por ELISA de los pacientes.	29
Figura 6. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP por serotipo, muestras pre-vacunación.....	30
Figura 7. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP por serotipo, muestras post-vacunación.	31
Figura 8. Porcentaje de Anticuerpos para Serotipos PSP con Afinidad Baja, Media y Alta por Grupos de Estudio.....	32
Tabla 4. Comparación por edad de los grupos de estudio.	33
Figura 10. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes menores a 5 años del Grupo IVRS.	34
Figura 13. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes menores a 5 años del Grupo Control.	35
Figura 14. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes menores a 5 años del Grupo Control.	35
Figura 15. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes mayores a 5 años del Grupo Control.	35
Figura 16. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes mayores a 5 años del Grupo Control.	35
Figura 17. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes masculinos del Grupo IVRS.	37
Figura 18. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes masculinos del Grupo IVRS.	37
Figura 20. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes femeninos del Grupo IVRS.	37
Figura 19. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes femeninos del Grupo IVRS.	37
Figura 22. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes masculinos del Grupo Control.	38
Figura 21. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes masculinos del Grupo Control.	38
Figura 23. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes femeninos del Grupo Control.	38
Figura 24. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes femeninos del Grupo Control.	38

Figura 25. Porcentaje de Anticuerpos para Serotipos PSP con Afinidad Baja, Media y Alta entre Hombres y Mujeres del Grupo IVRS.....	39
Figura 26. Porcentaje de Anticuerpos para Serotipos PSP con Afinidad Baja, Media y Alta entre Hombres y Mujeres del Grupo Control.....	39
Figura 27. Porcentaje de Anticuerpos pre-vacunación para Serotipos PSP con Afinidad Baja, Media y Alta por Clasificación SAD, Transitorios y No SAD.....	42
Figura 28. Porcentaje de Anticuerpos post-vacunación para Serotipos PSP con Afinidad Baja, Media y Alta por Clasificación SAD, Transitorios y No SAD.....	42

RESUMEN

Las condiciones de Asma y Alergia en pacientes pediátricos tienden a enmascarar otros padecimientos en las vías respiratorias, ya que cuando un paciente presenta infecciones recurrentes, son atribuidas a las condiciones mencionadas. Uno de estos padecimientos es la Inmunodeficiencia de Anticuerpos Específicos a Polisacárido de neumococo (SAD), una enfermedad en la que los pacientes se caracterizan por presentar infecciones recurrentes del tracto respiratorio; su diagnóstico se realiza mediante la determinación de anticuerpos antes y después de la aplicación de la vacuna neumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23). Por ello, este trabajo se centró en conocer la respuesta hacia la vacuna PPSV23, en pacientes con Asma y Alergia, así como determinar si estos pacientes presentan SAD o algún otro tipo de inmunodeficiencia que provoque Infecciones de Vías Respiratorias Superiores (IVRS), independientemente de las condiciones de Asma o Alergia.

Evaluamos la respuesta de anticuerpos contra PPSV23 mediante la prueba ELISA para 14 polisacáridos presentes en la vacuna, así como con una prueba de Afinidad. Los pacientes se dividieron en un grupo con infecciones recurrentes y uno sin infecciones, como grupo control.

En este trabajo se encontró que, en pacientes con asma y alergia, los pacientes con infecciones recurrentes tienen respuestas leves a la vacuna PPSV23, comparados con los pacientes sin infecciones. También se encontró que las infecciones en estos pacientes aparentemente no están relacionadas a la presencia de asma o alergia, sino que son causadas por deficiencias del sistema inmunológico, tales como SAD, defectos en el desarrollo de la afinidad de los anticuerpos y la imposibilidad del SI de montar una respuesta adecuada relacionada con la edad.

Además, encontramos que el 45% los pacientes masculinos presentan respuestas deficientes, mientras que el 40% de las mujeres presenta respuestas no adecuadas. Así mismo se encontró que los pacientes menores de 6 años tienen un mayor porcentaje de anticuerpos con afinidad baja post-vacunación (71.4%) que los pacientes mayores a 6 años (57.1%); y que tras la aplicación de PPSV23 en los pacientes con mínimo una dosis de Vacuna Conjugada de Polisacárido (PCV), los porcentajes de anticuerpos con afinidad alta aumentan.

Se identificaron tres pacientes con SAD dentro de los pacientes evaluados.

ANTECEDENTES

Generalidades del Sistema Inmunológico

El sistema inmunológico mantiene la homeostasis del organismo al neutralizar y atacar amenazas biológicas, químicas e incluso, provenientes del mismo organismo. Dicha función se cumple gracias a la respuesta inmunitaria, que puede ser de dos tipos, la respuesta innata y la adaptativa.

La respuesta innata es la primera línea de defensa, es rápida, comprende procesos de inflamación, fagocitosis y complemento, entre otros. Estos mecanismos son específicos a estructuras comunes en microorganismos relacionados entre sí. (Abbas, et al., 2022) La respuesta adaptativa, por el contrario, es altamente específica e inducible, pero tardía (Janeway CA Jr, 2001). Al reconocer a un patógeno, los mecanismos humorales y celulares de la respuesta adaptativa se activan para eliminarlo, este proceso puede tomar de 1-2 semanas (Farber, et al., 2016).

Respuesta Inmune Adaptativa

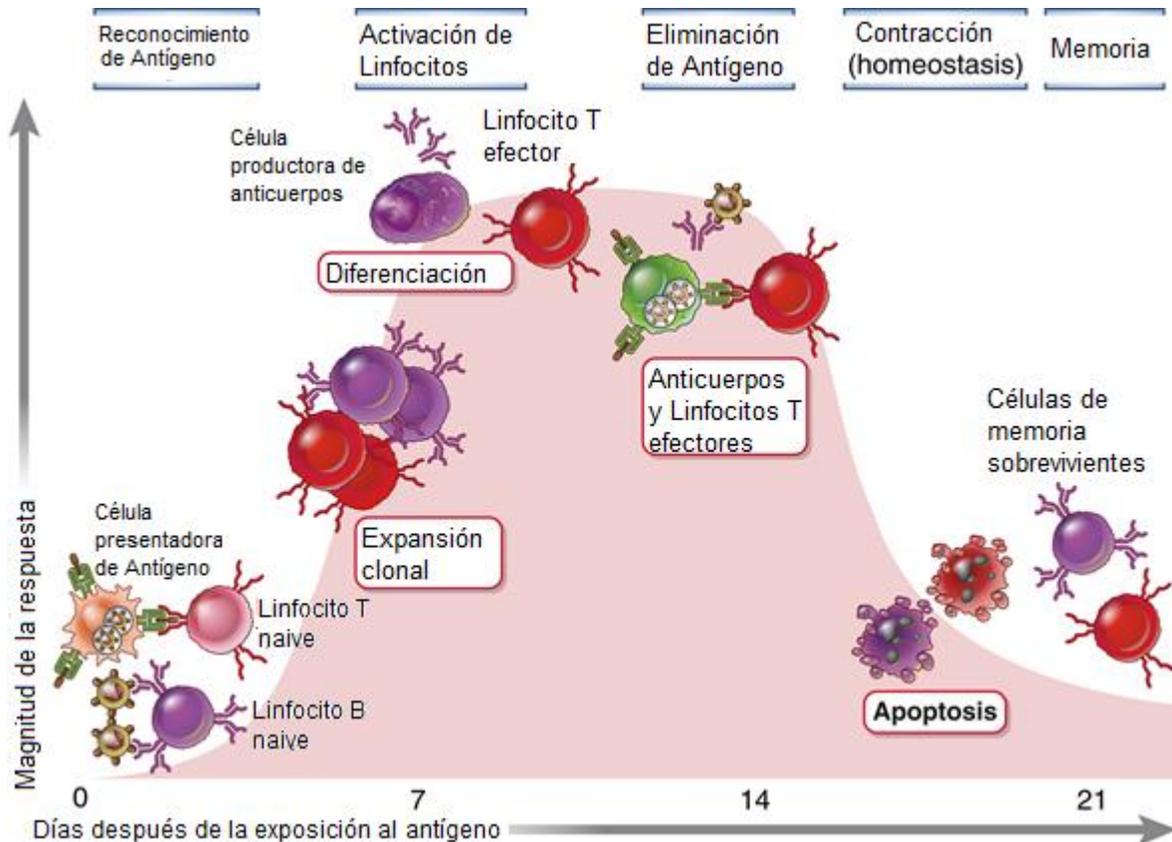
Consiste en la respuesta mediada por linfocitos B y T, células que reconocen antígenos mediante receptores altamente específicos y que activan los mecanismos humorales y celulares para controlar infecciones.

Los linfocitos B, son mediadores de la inmunidad humoral, capaces de producir anticuerpos, reconocer antígenos extracelulares y de diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Los linfocitos T, reconocen antígenos de microorganismos intracelulares y antígenos insolubles de la superficie celular, son mediadores de la inmunidad celular.

La respuesta adaptativa empieza con el reconocimiento de un antígeno por células B o T, las cuales se activan y proliferan generando clones antígeno-específico (expansión clonal). Después, en la fase efectora de la respuesta, el antígeno es erradicado, y los linfocitos se diferencian en células efectoras y de memoria, finalmente las células efectoras mueren y solo las células de memoria sobreviven (Figura 1).

La formación de células especializadas que persisten en ausencia del antígeno que las indujo, es decir la memoria inmunológica, es la consecuencia más importante de la respuesta adaptativa. De esta forma, la respuesta ante un segundo encuentro con el patógeno se da con mayor rapidez y magnitud (Netea, et al., 2019). Los linfocitos B, pueden diferenciarse en células plasmáticas capaces de producir anticuerpos, es por lo que se hablará con más detalle de ellos.

Figura 1. Fases de las respuestas inmunitarias adaptativas.



Nota: Adaptado de *Development of adaptive immune responses* (p. 1-11), por Abbas, Abul K., et al., 2022. *Inmunología celular y molecular* (8a. ed.), Elsevier Health Sciences.

Respuesta de Linfocitos B y anticuerpos.

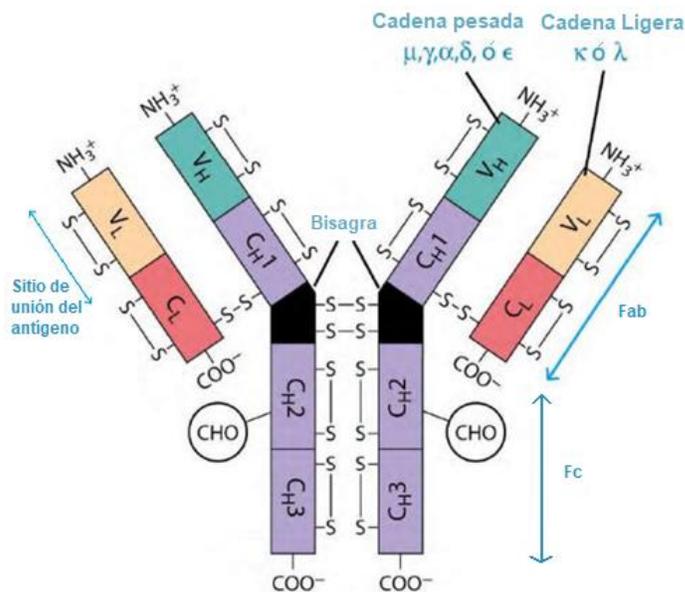
Los linfocitos B son células que se desarrollan en la médula ósea y pueden encontrarse mayoritariamente en tejidos linfoides y en la sangre. Las clonas de estos linfocitos producen anticuerpos diversos que sirven como receptores de antígenos en la superficie de la célula, o moléculas efectoras de la respuesta adaptativa; siendo también responsables de producir la mayoría de los anticuerpos.

de afinidad alta, así como de dar lugar a los linfocitos B de memoria que protegen al individuo de reinfecciones por un mismo microorganismo (Abbas, et al., 2022)

Los anticuerpos, son glucoproteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Igs). Pueden encontrarse unidos a la membrana en la superficie de los linfocitos B donde actúan como receptores para el antígeno, el reconocimiento de un antígeno lleva a la activación de los linfocitos B naive, lo cual inicia la respuesta humoral. Los linfocitos B activados se diferencian en células plasmáticas que secretan anticuerpos de la misma especificidad que el receptor de antígeno. Los anticuerpos secretados están presentes en el plasma, secreciones mucosas y fluidos intersticiales.

La estructura de los anticuerpos es similar para ambas formas, de membrana y solubles. Están compuestos de dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas. Ambas cadenas contienen un dominio Ig, que consiste en residuos de aminoácidos plegados en un motivo globular, unidos por un puente disulfuro (Figura 2). Al ser tratados con papaína se separan en dos partes por la región de bisagra, resultando una región Fab (por sus siglas en inglés, *Fragment antigen binding*) y una región Fc (*Fragmento cristalizabile*).

Figura 2. Estructura del anticuerpo.



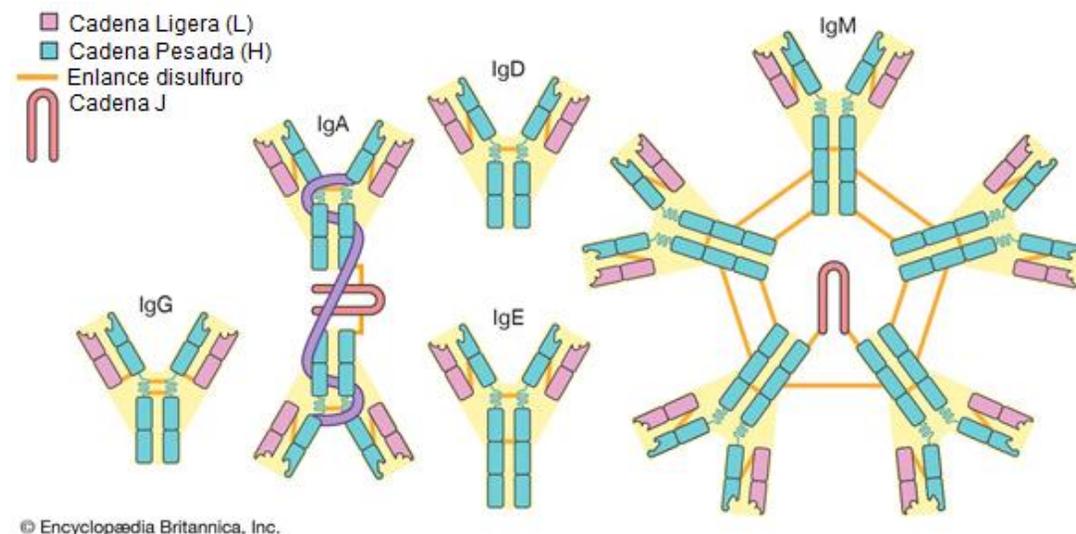
Nota: V_H: Cadena Pesada Variable V_L: Cadena Ligera Variable. Fab: Fragmento de unión al antígeno. Fc: C_H: Cadena Pesada Constante. C_L: Cadena Ligera Constante. V_H: Cadena Pesada. Adaptado de *Inmunoglobulina* por Kuby *Immunology*, 6th ed. 2007.

La región Fab está formada por un dominio variable y uno constante de las cadenas ligera y pesada. Contiene el sitio donde se puede unir un antígeno, el parátopo, formado por los dominios variables de las cadenas pesada y ligera.

La región Fc está compuesta por dos cadenas pesadas de dos o tres dominios constantes según la clase del anticuerpo. La región Fc también se une a varios receptores celulares, como los receptores Fc, o las proteínas del complemento. Al hacerlo, media diferentes efectos fisiológicos, como la opsonización, la lisis celular y la desgranulación de mastocitos, basófilos y eosinófilos.

De acuerdo con la cadena pesada que contengan se clasifican en clases o isotipos, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (α , δ , ϵ , γ o μ respectivamente). Las clases IgA e IgM, pueden formar dímeros y pentámeros respectivamente, debido a la capacidad que tienen las cadenas α y μ de unirse entre sí, tienen además una glicoproteína denominada Cadena J (por su nombre en inglés, Joining Chain) que les permite realizar estas uniones (Figura 3). (Abbas, et. al., 2022)

Figura 3. Clases de anticuerpos.



Nota: Adaptado de *Classes of antibodies* por Encyclopædia Britannica
<https://www.britannica.com/science/colloid#/media/1/27783/17661>

Al entrar en primer contacto con un patógeno, los linfocitos secretan anticuerpos de tipo IgM de afinidad baja a moderada. Los anticuerpos que se producen en respuesta a un segundo encuentro con un patógeno o a la vacunación son de afinidad alta. Los linfocitos T_H estimula la producción de dichos anticuerpos,

mediante un proceso llamado maduración de la afinidad y ayuda a mejorar la calidad de la respuesta humoral. Además de la afinidad alta, los anticuerpos producidos al segundo contacto con un antígeno tienen una clase diferente, es decir, son de tipos IgG, IgA o IgE, los cuales tienen mayor vida media y difusión sistémica y extravascular que los IgM (Janeway CA Jr, 2001).

Dependiendo del antígeno que estimule al linfocito B, los anticuerpos generados tendrán el mismo sitio de unión que el receptor en el linfocito B. Los polisacáridos estimulan generalmente la generación de anticuerpos de clase IgM, mientras que las proteínas inducen la producción de diferentes clases (IgG, IgA, IgE) en un proceso llamado cambio de clase.

La vía por la que los linfocitos B son activados depende del tipo de antígeno que induzca la respuesta. Las respuestas dependientes de linfocitos T (TD), son inducidas por antígenos proteicos y conllevan la presentación de antígeno y la interacción de linfocitos B sensibilizados con antígeno, con linfocitos T_H CD4+ que llevan al desarrollo de centros germinales, con la subsecuente producción de Igs de alta afinidad y cambio de isotipo (Pone, White, & Zan, 2012)

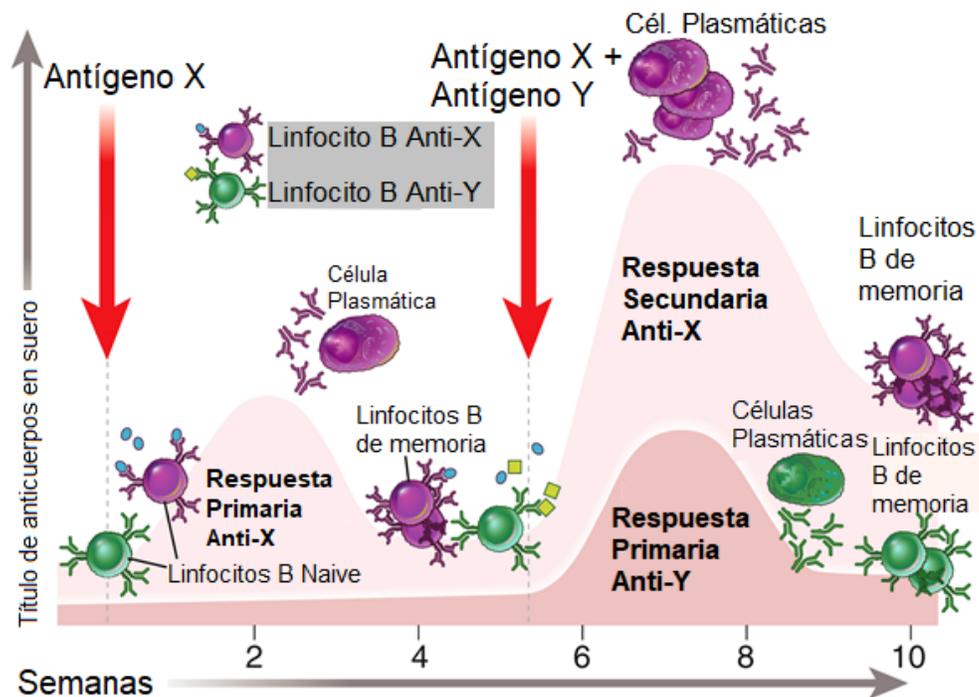
Las respuestas independientes de linfocitos T (TI) son inducidas por antígenos con estructuras repetitivas y de peso molecular alto, que producen respuestas de células T débiles o nulas. Estos antígenos se dividen en dos categorías, los antígenos TI tipo I, esencialmente Patrones Moleculares Asociados a Microorganismos (MAMP) que pueden activar policlonalmente a los linfocitos B, y los antígenos TI tipo II (TI-II), que consisten en epítomos repetitivos de baja complejidad, como los polisacáridos capsulares bacterianos, que pueden entrecruzar BCR y permiten la activación directa del linfocito B (Lange, et. al, 2012). A pesar de ser independientes de los linfocitos T, la respuesta TI-II está influenciada por células Th CD4+, que promueven el cambio de IgM a otras clases (Mongini, Paul, & Metcalf, 1982).

Es importante mencionar que las respuestas de anticuerpos suelen generar repertorios de anticuerpos y clonas de células productoras de los mismos que permanecerán en el organismo por periodos que pueden abarcar varios años o incluso permanecer durante toda la vida.

Memoria Inmunológica

De forma simple, puede entenderse como la capacidad de montar una respuesta inmunológica más eficiente a un segundo encuentro con un antígeno. La memoria inmunitaria se debe a que cada exposición a un antígeno genera células de memoria de larga vida específicas frente al antígeno, que son más numerosas que los linfocitos vírgenes. Los linfocitos B de memoria, sintetizan anticuerpos que se unen a los antígenos con afinidad superior a los producidos en las respuestas inmunitarias primarias y los linfocitos T reaccionan más rápida y enérgicamente que los linfocitos T vírgenes. Esto se logra a través de cambios somáticos, conservados a lo largo de las divisiones celulares, y de la proliferación clonal de linfocitos. De tal manera que la memoria inmunológica consta de dos respuestas, una primera respuesta efectora que se extingue, seguida de una segunda respuesta inmune efectora de mayor intensidad (Figura 4).

Figura 4. Especificidad, memoria y contracción de las respuestas inmunitarias adaptativas.



Nota: Los antígenos X e Y activan diferentes clones de células B e inducen la producción de diferentes anticuerpos (especificidad). La respuesta secundaria al antígeno X es más rápida y más grande que la respuesta primaria (memoria). Los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo después de cada inmunización (contracción, el proceso que mantiene la homeostasis). Las mismas características se observan en las respuestas inmunitarias mediadas por células T. Adaptado de *Specificity, memory, and contraction of adaptive immune responses*. (p. 1-11), por Abbas, Abul K., et al., 2022. Inmunología celular y molecular (8a. ed.), Elsevier Health Sciences.

Para estudiar la memoria inmunológica deben considerarse diversas características, como la **fuerza**, que mide el aumento en la intensidad de la segunda respuesta inmunológica en comparación con la primera respuesta. La **duración**, que mide el tiempo que se mantiene la capacidad de generar una respuesta más fuerte después del segundo estímulo. La **velocidad**, que representa el grado con que incrementa la rapidez de la segunda respuesta tras un estímulo en comparación con el primero y la **especificidad**, que muestra si la respuesta a un antígeno es igual de específica a un antígeno tras un segundo estímulo o si este atributo cambió (Pradeu & Du Pasquier, 2018).

La memoria de anticuerpos se caracteriza tradicionalmente por la presencia de anticuerpos IgG desarrollados en un individuo sensibilizado a un antígeno después de la inmunización o por la maduración de la afinidad de esos anticuerpos por su antígeno.

Para fines de evaluación de la respuesta inmunológica hacia los antígenos presentes en una vacuna, el método más simple para demostrar la memoria es el aumento de la concentración y el predominio de IgGs después de una dosis de refuerzo. (Keith P. Klugman, Ron Dagan, Richard Malley, 2018)

Afinidad

La afinidad de un anticuerpo se debe entender como la fuerza con la que el anticuerpo se une con su antígeno, específicamente entre el parátipo presente en el anticuerpo y un epítipo específico en el antígeno. Esta fuerza de unión puede sufrir cambios como resultado de encuentros subsecuentes.

Al medir este parámetro se puede obtener información sobre el desarrollo de los linfocitos B de memoria y la actividad funcional de los anticuerpos (Russell, et al., 2011). El cuantificar este parámetro es de suma utilidad para evaluar la efectividad de la medida de vacunación que se implementó en un paciente, lo que en consecuencia puede ayudarnos a clasificar la respuesta global que tiene el organismo inmunizado a un antígeno determinado o grupo de ellos.

La evaluación de este parámetro cobra relevancia cuando consideramos que bajas cantidades de anticuerpos de alta afinidad son suficientes para eliminar

bacterias, mientras que se requiere de grandes cantidades de anticuerpos de baja afinidad para eliminar efectivamente a las bacterias. (Russell, y otros, 2011).

Sin embargo, no es claro para el clínico la utilidad que tiene en su práctica el medir la afinidad con precisión, y el escenario se complica cuando se vuelve necesario hacer una valoración de este tipo frente a varios antígenos para interpretar la respuesta global hacia un grupo de antígenos.

Una forma de evaluar afinidad es mediante el uso de ensayos que pongan a prueba la fuerza de unión del complejo antígeno-anticuerpo, por lo que se puede determinar de forma indirecta al medir la proporción de complejos que perduran después de utilizar agentes químicos que tengan la capacidad de debilitar o interrumpir dicha unión. Entre estos agentes disociantes se encuentran el tiocianato, la dietilamina o la urea.

Errores Innatos Humanos de la Inmunidad (EII)

Antes llamados inmunodeficiencias primarias, son un grupo de enfermedades caracterizadas por anormalidades del sistema inmunológico, causadas por defectos genéticos que alteran los mecanismos de defensa de la inmunidad innata y adaptativa. (Velasquéz-Ortiz, O'Farril-Romanillos, & Berrón-Ruiz, 2020)

Además de las anteriores, también existen otros grupos de padecimientos que son las inmunodeficiencias secundarias, ocasionadas por factores externos que al ser eliminados del organismo afectado este puede recuperar la función plena del sistema inmunológico. Algunos ejemplos de estos factores externos son: el uso de fármacos, radiaciones, desnutrición, etapas fisiológicas, o enfermedades crónicas, que se presentan en personas con un sistema inmunológico normal. (Alsina Manrique de Lara & Santos-Díez Vázquez, 2019).

En general, los EII se manifiestan como la ausencia, falla, disminución o desregulación de los componentes del sistema inmune y predisponen a mayor incidencia de infecciones. (Seoane Reula & de Arriba Méndez, 2019)

Los EII se clasifican según su fenotipo clínico e inmunológico, los más comunes son trastornos de anticuerpos o inmunodeficiencias humorales (56.66%), mientras que el resto incluye defectos celulares de poblaciones y subpoblaciones leucocitarias, y defectos en componentes de la respuesta innata. y se caracterizan por la ausencia de todas las subclases de anticuerpos o por deficiencia selectiva de una clase o subclase de anticuerpos. (Velasqu ez-Ortiz, O'Farril-Romanillos, & Berr on-Ruiz, 2020)

Inmunodeficiencia de Anticuerpos Específicos (SAD)

Este tipo de inmunodeficiencia primaria implica que un individuo es incapaz de producir una respuesta adecuada de anticuerpos hacia un antígeno. Ya sea porque los anticuerpos se encuentren disminuidos, no funcionen adecuadamente o incluso están ausentes para dicho antígeno, en situaciones donde deberían estar presentes, como después de una inmunización o infección.

Las causas intrínsecas a este problema permanecen desconocidas y el entendimiento de esta enfermedad y sus mecanismos se ha limitado (con mucho éxito) por el momento a la identificación de los casos y el manejo clínico de cada uno de ellos manera individual. Todo lo señalado aquí hace que su abordaje diagnóstico sea complicado, y peor aún, la mayor parte de las veces no se sospecha de que esta enfermedad puede ser la causa subyacente, por lo que con mucha frecuencia el tratamiento se limita a solo dar tratamiento a la infección en curso.

La SAD puede predisponer a infecciones provocadas por un solo patógeno, tal es el caso de los pacientes con Inmunodeficiencia de Anticuerpos Específicos para antígenos polisacáridos capsulares, quienes presentan infecciones recurrentes en la vía respiratoria alta provocadas por microorganismos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* o *Staphylococcus aureus*; producidas por un defecto en la respuesta de anticuerpos IgG.

De los anteriores, el neumococo es el segundo causante de neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) que requieren hospitalización, después del Virus Sincicial Respiratorio (VSR). Este tipo de infecciones son las principales causas de

hospitalización y muerte en los menores de 5 años. Además, en la Región de las Américas, el *S. pneumoniae* es el principal responsable de las meningitis bacterianas. (Organización Panamericana de la Salud, 2022)

El elemento determinante de la virulencia del neumococo es la cápsula compuesta de polisacáridos y es importante señalar que, en función de estos compuestos se basa el sistema de serotipificación de este microorganismo. De los 95 serotipos de polisacáridos, 11 serotipos causan el 75% de las infecciones invasoras en niños (Secretaría de Salud, 2017).

La infección por neumococo tiene una incidencia en las Américas, de 358 casos por 100 000 niños (301-441) en 2015 y provocó 5700 muertes (3600-7800). Estas infecciones representan un problema importante de salud pública y es por ello por lo que se han desarrollado múltiples vacunas para evitar complicaciones por esta infección. Estas vacunas son polivalentes, ya que como se mencionan los serotipos que las provocan son diversos. Las vacunas disponibles contienen de 10 a 23 serotipos de polisacáridos responsables del mayor número de infecciones (o las más virulentas/ de mayor impacto/graves). En las vacunas de 10 y 13 serotipos, los polisacáridos están unidos a proteínas, permitiendo que los infantes menores a dos años puedan responder a ellas. Mientras que en la vacuna 23 valente, se utilizan polisacáridos puros, la respuesta inmunológica a esta vacuna se da por la vía T independiente, mencionada anteriormente.

Por definición la SAD a los antígenos polisacáridos de neumococo, se define como la ausencia o insuficiencia de respuesta a los antígenos de la vacuna neumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23). Los criterios para establecer las características de la respuesta se mencionarán más adelante. Una consideración relevante para el abordaje de esta enfermedad es que en ocasiones la SAD será la entidad patológica responsable en tu totalidad de los eventos de enfermedad que padece el paciente, sin embargo, en otros casos, como parte de otras enfermedades; también se puede atribuir a anomalías moleculares congénitas (Sorensen & Edgar, 2019)

Las enfermedades donde también se puede presentar SAD son Wiskott Aldrich, Síndrome FILS que es la sigla en inglés de dimorfismo facial leve (rasgos faciales

únicos), inmunodeficiencia, livedo (cambio de color de la piel) y baja estatura; deficiencia de IgG2, síndrome hiper-IgE, asplenia congénita y deficiencia selectiva de IgA (sin deficiencia de subclases de IgG). Los pacientes con los padecimientos mencionados previamente comparten la característica de tener concentraciones de IgG normales (Picard, y otros, 2015).

Clínicamente, los pacientes con SAD para polisacáridos de neumococo presentan infecciones recurrentes en la vía respiratoria alta, sinusitis, otitis o neumonías; así como enfermedades atópicas como asma o dermatitis atópica (Sorensen, 1997). En estos pacientes las concentraciones de inmunoglobulinas y subclases de IgG son normales, sin embargo, tienen una respuesta deficiente a distintos serotipos de polisacárido capsular de neumococo. Presentan también, una respuesta adecuada a las vacunas conjugadas de polisacáridos (PCV). A partir de este punto se referirá como SAD a la deficiencia específica de anticuerpos anti-polisacárido de neumococo.

Diagnóstico de la SAD

Las personas que padecen SAD contra antígenos presentan infecciones recurrentes de la vía respiratoria entre las que se encuentran: otitis o sinusitis recurrentes o de difícil control, neumonías por bacterias extracelulares o infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, así como asma de difícil control entre otras manifestaciones clínicas. (Jeffrey Modell Foundation, 2016).

Es importante reiterar que el abordaje de estos pacientes se debe hacer con estudios de inmunoglobulinas y subclases de IgG, para descartar cualquier otro tipo de EII, así como evaluar la respuesta a antígenos proteicos. Si en estos estudios se encuentran valores normales, se debe hacer la evaluación de Anticuerpos Anti-Polisacáridos (Ac PSP).

Esta evaluación se hace en niños mayores a dos años porque, aunque los pacientes recién nacidos e infantes producen anticuerpos contra vacunas de antígenos proteicos, los individuos menores a dos años tienen una capacidad limitada para montar respuestas de anticuerpos contra antígenos polisacáridos y

frecuentemente se les considera como incapaces de responder a este tipo de antígenos.

Para establecer el diagnóstico de esta enfermedad se evalúa la concentración de anticuerpos IgG contra serotipos polisacáridos individuales, antes y después de la inmunización con la Vacuna PPSV23, una preparación de polisacáridos capsulares de cepas de *Streptococcus pneumoniae* que contiene 23 serotipos. El diagnóstico se realiza comparando la cantidad de anticuerpos IgG antes de la vacunación, con la cantidad encontrada después de que se ha aplicado la vacuna.

Para la cuantificación de estos anticuerpos se utiliza el método de ELISA de tercera generación estandarizado por la OMS (Training manual for Enzyme linked immunosorbent assay for the quantitation of *Streptococcus pneumoniae* serotype specific IgG (Pn PS ELISA). (007sp Version)), que conlleva la absorción de los sueros de los pacientes con antígeno polisacárido de pneumococo-C y con el antígeno polisacárido serotipo 22 (World Health Organization, 2000).

Se considera una respuesta protectora, en pacientes de 2 a 5 años, si después de la inmunización, presentan una concentración de anticuerpos hacia los PSP de la vacuna igual o mayor a 1.3 mg/L en al menos el 50% de los serotipos polisacáridos evaluados de la vacuna; en pacientes mayores de 6 años, la respuesta normal se considera al presentar la concentración ya mencionada para un 70% de los serotipos polisacáridos (Sorensen, 1997.).

Clasificación de SAD

Dependiendo de la edad de los pacientes y de la respuesta que tengan a los serotipos de polisacárido se puede clasificar esta inmunodeficiencia en grave, moderada o de memoria (Bonilla, y otros, 2014). En la Tabla 1, se muestran los criterios empleados para clasificar la severidad de SAD.

Además de este defecto inmunológico, se puede identificar a pacientes transitorios, definidos por Sorensen (1997) como pacientes con respuesta inicial deficiente hacia polisacáridos, que tras una segunda evaluación tienen una respuesta normal.

Tabla 1. Tipos de respuesta a la vacuna de Polisacáridos de *Pneumococo* (Tomada y modificada de Sorensen & Edgar, 2019)

Fenotipo	Edad <6 años	Edad > 6 años
Moderada	Concentración >1.3mg/L para <50% de los serotipos	Concentración >1.3mg/L para <70% de los serotipos
Severa	Concentración \geq 1.3mg/L para menos de 2 de los serotipos	
Memoria	Pérdida de la respuesta entre 6 a 12 meses.	

Tratamiento de SAD

El tratamiento de SAD debe realizarse en función del comportamiento clínico siempre atendiendo la clasificación realizada con el estudio de cuantificación de anticuerpos.

Como primera línea y consideración se deben tratar adecuadamente las infecciones agudas con el uso de antibióticos y si es necesario, usar antibióticos profilácticos. También se deben controlar o erradicar aquellas otras condiciones que predispongan a afecciones sinopulmonares, tales como el asma, la alergia y rinitis (Perez, Bonilla, Orange, & Ballow, 2017).

En aquellos casos en los que el esquema de vacunación con la vacuna conjugada esté incompleto, se recomienda inmunizar con PCV seguido de PPSV23 en pacientes que no han desarrollado anticuerpos en respuesta a infección natural, si no se encuentra disponible, la aplicación única de PPSV23 es efectiva. (Sorensen & Edgar, 2019).

Si el esquema con la vacuna conjugado está completo se recomienda la administración de una dosis de la PPSV23, que ayuda a mejorar la concentración de anticuerpos en estos pacientes, así como su estado clínico (Estrada, Najera, Pounds, Catano, & Infante, 2016).

En los casos en donde los pacientes con SAD severa cursen con infecciones graves, se recomienda el uso de la terapia de reemplazo de IgG; la dosis recomendada es de 400 mg/kg y se ajusta con base en la respuesta clínica a la terapia. (Perez, Bonilla, Orange, & Ballow, 2017).

Asma y Alergia

Alergia implica todas las formas de hipersensibilidad con consecuencias perjudiciales para el huésped. Se asocia con una mayor producción de anticuerpos IgE y/o reactividad específica alterada en respuesta a exposiciones continuas a alérgenos, generalmente proteínas, que promueven la sensibilización. (Cantani, 2000)

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por un estado de hiperreactividad de las vías respiratorias producido por diversos estímulos, los cuales no causan trastornos en la mayoría de los sujetos sanos, lo que en consecuencia conduce a una enfermedad difusa.

La hiperreactividad conlleva la obstrucción de las vías aéreas, parcial o totalmente reversible, ya sea espontáneamente o después del tratamiento. Se diagnostica clínicamente cuando sus síntomas pueden revertirse con un agonista β_2 de acción corta (SABA) y ningún otro trastorno causa la obstrucción del flujo de aire (Azme, y otros, 2020). Puede verse exacerbada por infecciones virales, rinitis, sinusitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, apnea del sueño y obesidad, así como por alérgenos y medicamentos. Para pacientes con reacciones alérgicas graves (anafilaxia) inducidas por alimentos, el asma coexistente es un factor de riesgo para sufrir reacciones más intensas o, incluso, fatales. (Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, 2017)

Hasta la fecha, el asma es una enfermedad pediátrica grave que afecta a un gran número de infantes durante sus primeros años de vida, lo que requiere curas tempranas y específicas (Cantani, 2000). El asma pediátrica genera gastos económicos importantes debido a las recurrentes visitas al médico, las complicaciones y la fuerte inversión en medicamentos.

Es importante mencionar que en todos los casos anteriores una característica compartida es la presencia de procesos inflamatorios que por ocurrir principalmente en las mucosas respiratorias comprometen su integridad, por lo que al estar expuestas al contacto permanente con microorganismos (ajenos o de la propia microbiota) estas condiciones pueden condicionar o predisponer a que se infecten con mayor frecuencia a la observada en individuos de las mismas características de edad y sexo que estén libres de dichos problemas.

Este hecho por sí solo es determinante para entender el problema del que hablamos en el presente trabajo, ya se mencionó previamente que no se suele sospechar a la SAD como la causa responsable de que un paciente curse con infecciones de repetición del tracto respiratorio, esta situación se acentúa aún más cuando hablamos de pacientes que padecen una enfermedad que por sus características clínicas permite explicar por qué cursa con una frecuencia atípica de infecciones respiratorias; tal es el caso del asma y alergia.

Por ese motivo se vuelve necesario el poner en evidencia la prevalencia de SAD en aquellos pacientes con asma y alergia que cursen con infecciones de repetición. El elucidar la prevalencia de SAD en los casos de pacientes con asma y alergia puede ayudar a eliminar el sesgo del médico tratante lo que permitiría en un principio dar acceso a un tratamiento adecuado y oportuno a todos esos casos.

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes pediátricos sufren comúnmente de infecciones en el tracto respiratorio, por lo que es usual definirlo como algo normal, algo pasajero, que se superará una vez que el infante crezca al haberse desarrollado completamente el sistema inmunológico (SI), sin embargo, hay pacientes cuya frecuencia de infecciones se debe no a la inmadurez del SI sino a defectos de este, los cuales persistirán durante toda la vida del paciente.

Dentro de estos defectos, llamados inmunodeficiencias, se encuentra la Inmunodeficiencia de Anticuerpos Específicos (SAD), un padecimiento difícil de diagnosticar debido a lo ya mencionado y principalmente a que sus características clínicas no difieren de las de otras inmunodeficiencias primarias, aunado a esto el conocimiento sobre este padecimiento es escaso incluso entre los profesionales de la salud. Por lo que los niños cursan con infecciones recurrentes de forma indefinida que requieren tratamiento con antibiótico (en algunos casos intravenosos), o de hospitalización, generando importantes gastos médicos en familias de diversos estratos económicos. Además, esta enfermedad puede llevar a complicaciones severas o poner en riesgo la vida del paciente.

Por esto, este trabajo se enfoca en realizar la prueba ELISA para detectar Anticuerpos Anti-polisacáridos, a pacientes con Asma y Alergia, además de aplicar la vacuna PPSV23 para hacer el diagnóstico de SAD. Permitiendo mejorar la calidad de vida de estos pacientes al identificar a pacientes que requieren de un tratamiento específico para SAD, así como reducir las infecciones con la aplicación de la vacuna., lo que lleva a una reducción en los gastos que efectúan estas familias en medicamentos, hospitalizaciones, pérdidas de días de trabajo, etc.

Para los pacientes con SAD la realización del estudio es determinante para poder ser diagnosticados y empezar a recibir tratamiento con gammaglobulina, y ayudar a disminuir las infecciones.

HIPÓTESIS

Los pacientes pediátricos con asma y/o alergias, que cursan con infecciones recurrentes en vías respiratorias altas padecen también SAD, siendo esta condición la causante de las infecciones.

OBJETIVOS

Objetivo general. Determinar la respuesta de anticuerpos IgG anti-polisacáridos de neumococo previa y posterior a la inmunización con la vacuna neumocócica polisacárida 23 valente (Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, PPSV23) en pacientes pediátricos con asma y alergia, e infecciones respiratorias recurrentes.

Objetivos particulares.

- Evaluar las concentraciones de anticuerpos anti-polisacáridos en las muestras de los pacientes pre y post inmunización con PPSV23.
- Realizar un ensayo de afinidad de los anticuerpos producidos post-vacunación.
- Determinar si las infecciones recurrentes en el tracto respiratorio superior se deben a la incapacidad de generar anticuerpos a los polisacáridos de neumococo o si están asociadas a la condición de asma y alergia de los pacientes.
- Determinar si factores como la edad, el sexo e inmunizaciones previas con la Vacuna Conjugada de Polisacárido influyen en la respuesta a la PPSV23
- Apoyar en el diagnóstico de SAD en pacientes con asma y alergia, con infecciones recurrentes de tracto respiratorio superior, mediante la realización de la prueba ELISA antes y después de la aplicación de la vacuna PPSV23.

METODOLOGÍA

Selección de Pacientes y Obtención de muestras

Criterios de Inclusión.

El grupo de estudio (Alergia, Asma e IVRS) incluyó pacientes pediátricos de edades entre 2 y 11 años, con infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior con diagnóstico de alergia y asma, y con concentraciones de inmunoglobulinas, subclases de IgGs y anticuerpos anti-proteicos normales. Como grupo Control, se incluyeron pacientes con Alergia y Asma sin IVRS con concentraciones de inmunoglobulinas, subclases de IgGs y anticuerpos anti-proteicos normales.

Criterios de Exclusión.

Pacientes con solo asma o alergia, que hayan recibido una dosis previa de la vacuna PPSV23, que estén o hayan estado bajo tratamiento con gammaglobulina.

Criterios de Eliminación.

Pacientes que después de la primera toma de muestra hayan recibido tratamiento con gammaglobulina. Pacientes que no regresaron a la segunda toma de muestra.

Obtención de muestras.

Se utilizaron 5 mL de sangre completa, obtenida por punción venosa de los pacientes, previa a la vacunación con PPSV23, esta muestra fue centrifugada a 2000 rpm por 20 min, el suero obtenido se almacenó en viales con 300 µL de suero, a -70°C. Posteriormente, a los pacientes de ambos grupos, se aplicó la vacuna PPSV23 (PULMOVAX 25 µg/0.5 mL). Pasado un mes de la inmunización, se obtuvo otra muestra de sangre, que se trató de la misma forma que la anterior.

Cuantificación de anticuerpos y Prueba de afinidad

ELISA

Para cuantificar los anticuerpos en las muestras pre y post vacunación se utilizó una ELISA indirecta de tercera generación de acuerdo con el protocolo de la OMS: *Training manual for Enzyme linked immunosorbent assay for the quantitation of Streptococcus pneumoniae serotype specific IgG (Pn PS ELISA)* (World Health Organization, 2000).

Sensibilización

Se sensibilizaron las placas con 100 μ L/pozo de los antígenos polisacáridos de neumococo, un serotipo por pozo, 1, 3, 4, 5 6A, 6B, 8, 9V, 11A, 14, 18C, 19A, 19F, 22F y 23 a una concentración de 10mg/L, cada uno disuelto en PBS 1X, seguido de incubación a 4°C por 18h.

Bloqueo

Después de la sensibilización se desechó el contenido de la placa y se agregó 200 μ L/pozo de la solución de bloqueo (Leche en polvo baja en grasas, al 3%; PBS 1x) a la placa; el estándar de anticuerpo fue pre-absorbido con PSP-C (10 μ g/L) y se hicieron tres diluciones de este (1:100, 1:200 y 1:300) con solución de bloqueo. Las muestras séricas de los pacientes se pre-absorbieron de igual forma y se agregó además PSP-F (30 μ g/L); las muestras pre-vacunación se diluyeron 1:300 y las muestras post-vacunación 1:600. Tanto las placas como los sueros se incubaron a 37°C por 90min.

Primera Reacción Antígeno-Anticuerpo

Tras la incubación se lavó la placa para eliminar la solución de bloqueo. Se elaboró la curva de calibración realizando 8 diluciones seriadas 1:2 de las disoluciones 1:100, 1:200 y 1:300 del estándar de anticuerpo, y se agregaron las muestras de sueros de los pacientes a los pozos de la placa. Tras un periodo de incubación a 37°C por 1 h 30 min, se realizaron tres lavados con Tween 0.05%, PBS1x (Solución de Lavado).

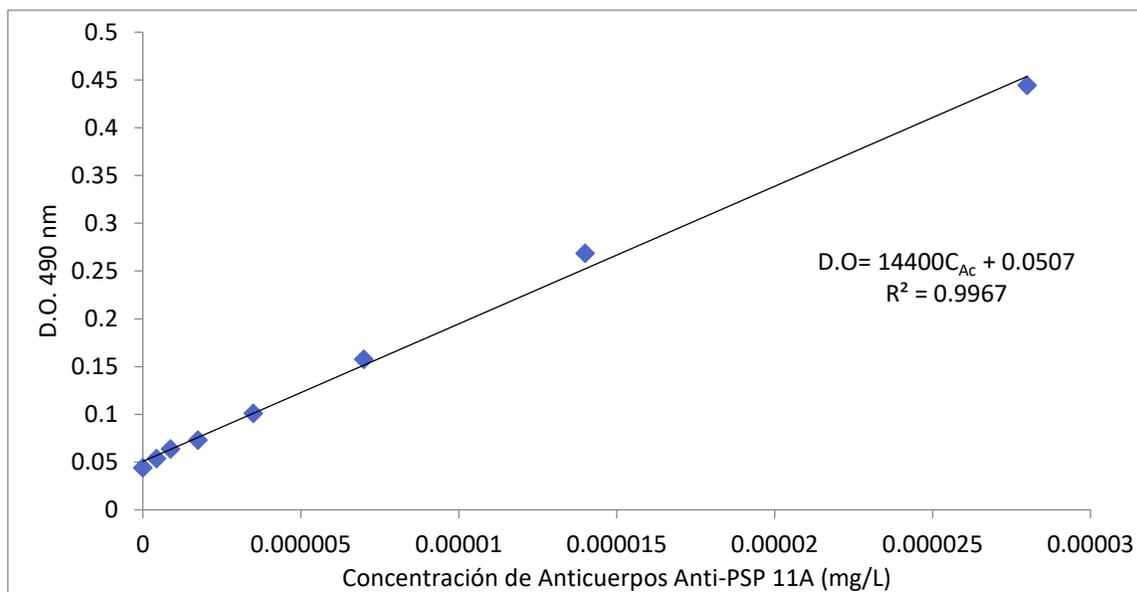
Adición de Anticuerpo Secundario

Se agregó 100 μL /pozo de anticuerpo secundario anti-IgG humano acoplado a peroxidasa de rábano picante (1:5000), y se dejó incubar por 1h 30 min a 37°C, posterior a esto se realizó otro ciclo de lavados con la solución de lavado.

Revelado y Obtención de Resultados

Finalmente se agregó el sustrato ODP y H_2O_2 (5 μL H_2O_2 /10mL) a las placas y tras 15 min se detuvo la reacción con 25 μL de H_2SO_4 (2M). Las placas se leyeron a 490 nm en un espectrofotómetro EPOCH de la marca BioTek. Con los datos de Densidad Óptica (D.O.) de cada muestra se calculó la concentración de anticuerpos con la Curva de Calibración construida (**Figura 5**).

Figura 5. Ejemplo de Curva de Calibración para Anticuerpos Anti-PSP 11A.



Nota: Curva de Calibración de la Concentración de Anticuerpos Anti-PSP 11 A

Prueba de Afinidad

El índice de afinidad de los anticuerpos se evaluó en 14 pacientes, siete del Grupo IVRS y siete del Grupo Control, usando la técnica ELISA descrita anteriormente modificada para incluir un paso de disociación de los anticuerpos previo a la adición del anticuerpo secundario. La disociación de anticuerpos se realizó al

agregar 100 μ L de Urea 6 M con incubación a 37°C por 30 min. Posterior a este paso, se hizo un ciclo de lavados y se continuó con el procedimiento de ELISA antes mencionado.

Interpretación de Resultados

Se clasificó a los pacientes como SAD, No SAD y Transitorios, con base en los resultados de la ELISA y los criterios diagnósticos ya mencionados. Los pacientes con Concentración de Anticuerpos (C_{AC}) < 1.3 mg/L post vacunación para más del 50% de los serotipos PSP se clasificaron como SAD. Los pacientes No SAD fueron aquellos de 2 a 5 años con $C_{AC} \geq 1.3$ mg/L para al menos el 50% de los serotipos; en pacientes mayores a 6 años se consideró como No SAD a los que presentaron 70% de los serotipos con $C_{AC} \geq 1.3$ mg/L. Los pacientes Transitorios fueron aquellos que presentaron concentraciones bajas de anticuerpos en la prueba pre-vacunación, pero cuyos resultados se elevaron a concentraciones mayores o iguales a 1.3 mg/mL después de la aplicación de la vacuna.

El índice de Afinidad (IA) se obtuvo al dividir la C_{AC} entre la C_{AC} al agregar Urea. De acuerdo con ese resultado se determinó si los anticuerpos tenían Afinidad Baja ($IA > 0.4$), Media ($0.4 \leq IA \leq 0.49$) o Alta ($IA \geq 0.5$).

RESULTADOS

Para cumplir el primer objetivo se realizó la prueba ELISA en el Instituto Nacional de Pediatría, con la que se determinó la Concentración de Anticuerpos Anti-Polisacáridos antes y después de la aplicación de la vacuna PPSV23. De los 30 pacientes, 20 eran varones y la mayor parte tenía entre 2 a 5 años (Tabla 2). Se encontraron casos de SAD en el grupo con Asma, Alergia e IVRS, así como pacientes Transitorios, a diferencia del grupo control donde todos los pacientes fueron clasificados como No SAD (Tabla 3).

Tabla 2. Características de los pacientes del estudio

	Asma, Alergia N (%)	Asma, Alergia e IVRS N (%)
Pacientes	15 (100)	15 (100)
Edad		
2 a 5 años	6 (40)	10 (66.67)
>5 años	8 (53)	5 (33.33)
No disponible	1 (3)	0 (0)
Sexo		
F	6 (40)	4 (27)
M	9 (60)	11 (73)
Vacunas Conjugadas		
Esquema completo	6 (40)	5 (33)
Esquema incompleto	0 (0)	3 (20)
No aplicada	7 (47)	7 (47)
Información no disponible	2 (13)	0 (0)
Tipo de Consulta		
INP	13 (86.67)	9 (60)
Otras Instituciones Públicas	2 (6.67)	3 (20)
Instituciones Privadas	0 (0)	3 (20)
Procedencia		
CDMX	4 (26.67)	9 (60)
Estado de México	3 (20)	3 (20)
Interior de la República	1 (6.67)	3 (20)
Información no disponible	7 (46.67)	0 (0)

Tabla 3. Clasificación por ELISA de los pacientes.

Clasificación	Asma y Alergia (Grupo Control) N (%)	Edad \tilde{x} (años)	Asma, Alergia e IVRS (Grupo de Estudio) N (%)	Edad \tilde{x} (años)
SAD	0 (0)	-	3 (20)	5.1
No SAD	15 (100)	6.0	4 (27)	4.1
Transitorios	0 (0)	-	8 (53)	4.6

En el Grupo IVRS, el 37.6% de los pacientes obtuvo concentraciones protectoras de Anticuerpos Anti-Polisacárido (C_{Ac}) previos a la administración de la vacuna PPVS23; en contraste con el Grupo Control, donde los pacientes con concentraciones protectoras pre-vacunación fueron el 69.5%. Al comparar los resultados posteriores a la aplicación de la vacuna, tanto en el Grupo IVRS como en el Grupo Control el porcentaje aumentó, siendo 83.8% para el Grupo IVRS y 92.0% para el Grupo Control (Figuras 6 y 7).

La respuesta entre serotipos fue diversa, al comparar las medianas de C_{Ac} se encontró que los serotipos 19A, 1 y 14 tuvieron las respuestas más altas en las muestras pre y post vacunación, así como en ambos grupos de pacientes. Como se observa en la Figuras 6 y en la Figura 7, el serotipo 19A tiene una mediana C_{Ac} de 5.9 mg/L Pre-vacunación y 13.8 mg/L Post-vacunación en el Grupo IVRS. Mientras que en Grupo Control presenta medianas de 9.0 mg/L Pre-vacunación y de 46.0 mg/L Post-vacunación.

Los serotipos con las concentraciones más bajas de anticuerpos para ambos grupos de pacientes pre y post vacunación fueron el 3 y el 18C. El serotipo 3 presentó medianas pre-vacunación de 1.1 mg/L (Grupo Control) y 0.4 mg/L (Grupo IVRS); las medianas post- vacunación fueron 4.1 mg/L (Grupo Control) y 1.6 mg/L (Grupo IVRS), como se puede ver en las Figuras 6 y 7.

Figura 6. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP por serotipo, muestras pre-vacunación.

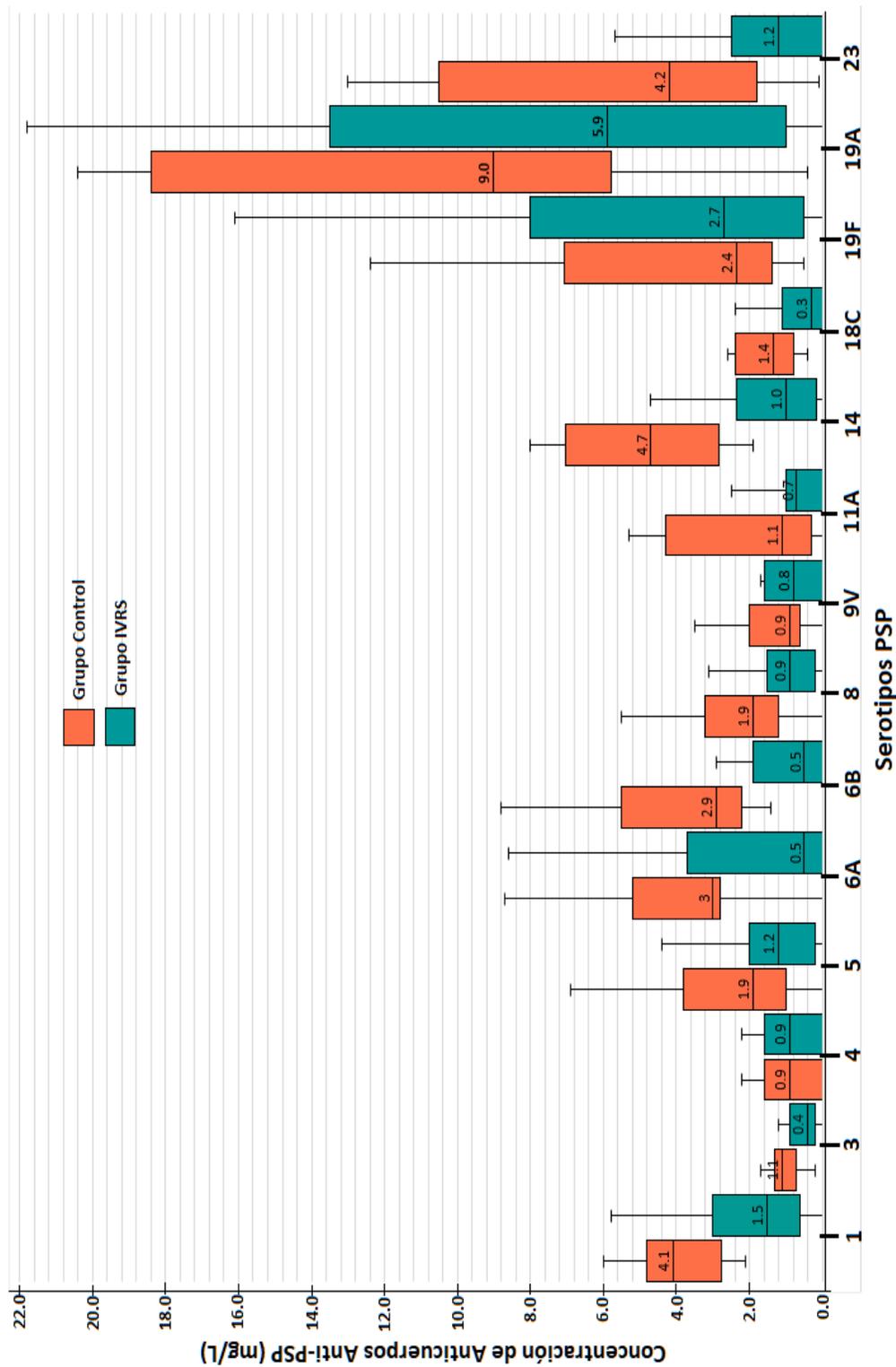
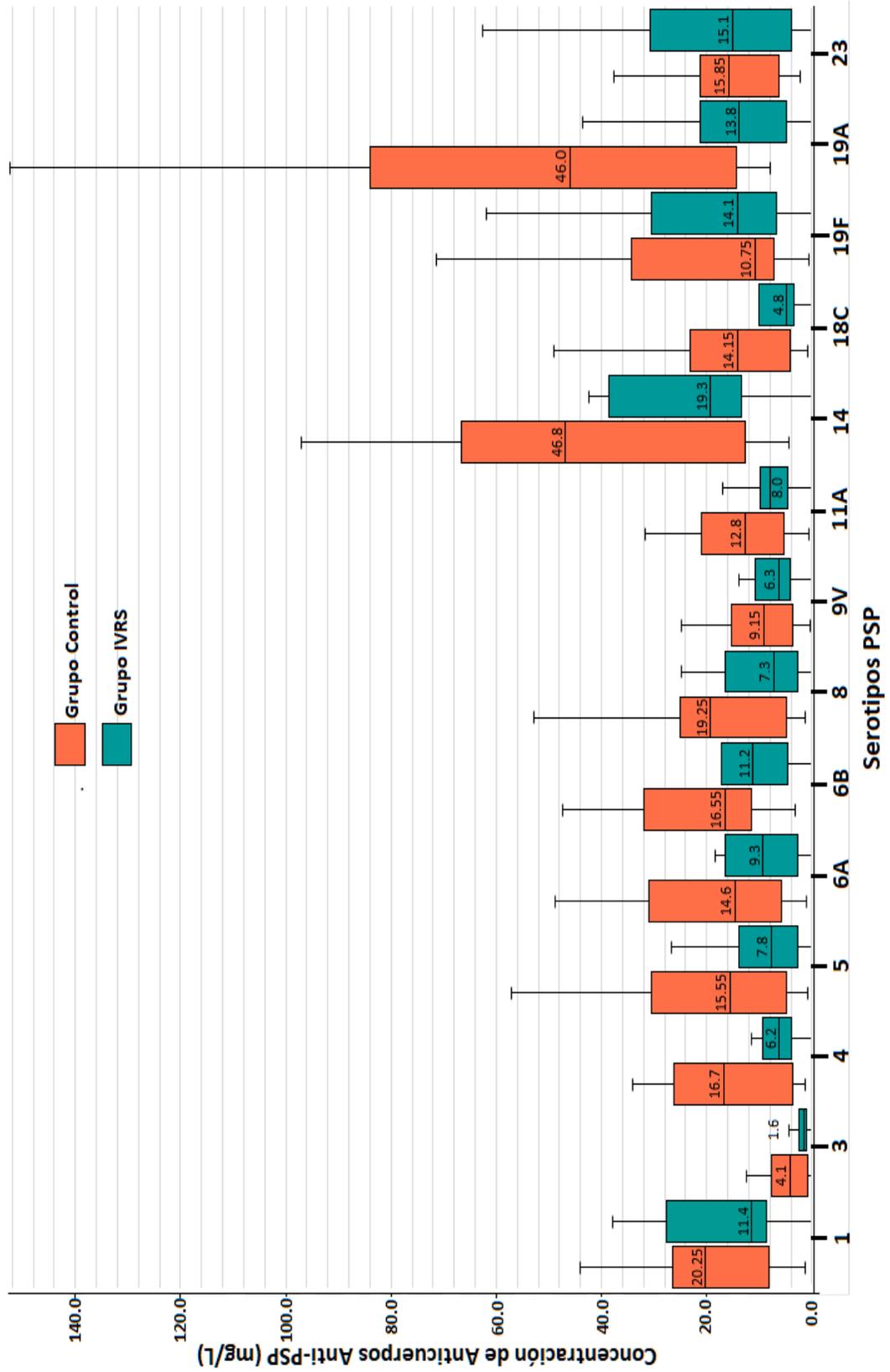


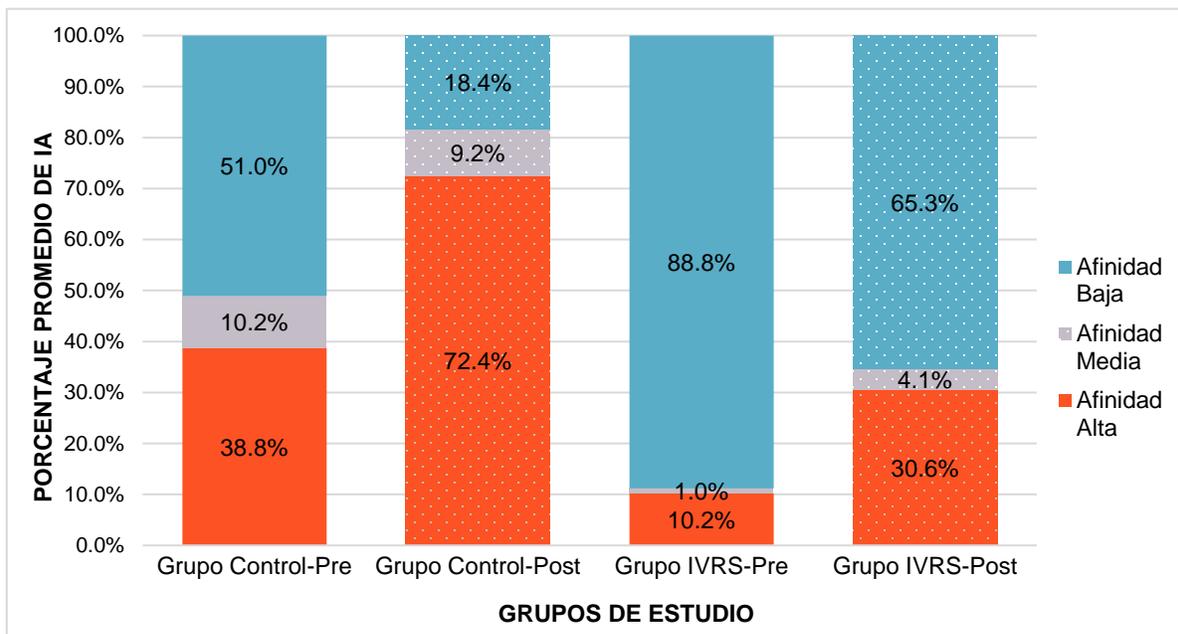
Figura 7. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP por serotipo, muestras post-vacunación.



Una vez determinada la cantidad de anticuerpos, se hizo la determinación del Índice de Afinidad de los Anticuerpos Anti-Polisacáridos, con el cual se encontró que en ambos grupos que el porcentaje de serotipos con Afinidad Baja disminuyó en las muestras post-vacunación con respecto al porcentaje hallado en los resultados pre-vacunación. En el grupo IVRS predominaron porcentajes altos de anticuerpos con Afinidad Baja, con un promedio de 88.8% en la muestra pre-vacunación y 65.3% en la post-vacunación (*Figura 8*)

El comportamiento anterior de Afinidad se presentó en casi todos los pacientes, excepto los pacientes No SAD del Grupo IVRS, quienes independientemente de la edad y de las vacunas PCV que tenían, no tuvieron cambios en el porcentaje de anticuerpos con Afinidad Baja.

Figura 8. Porcentaje de Anticuerpos para Serotipos PSP con Afinidad Baja, Media y Alta por Grupos de Estudio.



Al comparar por grupos de edad en el Grupo IVRS el 50% de los pacientes menores a 5 años se clasificó como Transitorios, mientras que los Transitorios predominaron dentro de los pacientes mayores a 5 años con un 60%; los pacientes SAD corresponden al 20% de cada subgrupo (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación por edad de los grupos de estudio.

Edad	Asma y Alergia (Grupo Control)		Asma, Alergia e IVRS (Grupo de Estudio)	
	No SAD N (%)	SAD N (%)	Transitorios N (%)	No SAD N (%)
2 a 5 años	6 (40)	4 (20)	10 (50)	6 (30)
>5 años	8 (53)	2 (20)	6 (60)	2 (20)

En el Grupo IVRS los menores de 5 años mostraron medianas de $C_{Ab} \geq 1.3$ mg/L para 3 serotipos PSP en las muestras pre-vacunación y 14 serotipos en las muestras post-vacunación (Figuras 9 y 10). En los pacientes mayores a 5 años, hubo 5 serotipos con mediana de $C_{Ab} \geq 1.3$ mg/L pre-vacunación y 13 serotipos post-vacunación (Figuras 11 y 12). Solo el serotipo 3 tuvo una mediana de $C_{Ab} \leq 1.3$ mg/L. En el Grupo Control los pacientes mayores a 5 años mostraron medianas $C_{Ab} \geq 1.3$ mg/L para 11 serotipos pre-vacunación (Figura 13), mientras que los menores a 5 años para 8 serotipos (Figura 14). Ambos subgrupos tuvieron $C_{Ab} \geq 1.3$ mg/L para los 14 serotipos post-vacunación (Figuras 15 y 16). Para afinidad, los pacientes menores a 5 años del Grupo IVRS tuvieron anticuerpos de Afinidad baja en mayor porcentaje que los pacientes Mayores a 5 años, 92.9% contra 83.3% pre-vacunación y 71.4% contra 57.1% post-vacunación. para un mayor número de serotipos que los pacientes mayores a 5 años. En el Grupo Control el comportamiento fue similar pre-vacunación, los menores a 5 años tuvieron un 53.6% de Anticuerpos con Afinidad Baja comparados con 47.6% de los pacientes mayores a 5 años; post-vacunación los menores a 5 años tuvieron 9.5% de anticuerpos de Afinidad baja y los mayores a 5 años 25.%.

Del total de pacientes masculinos, el 35% fue clasificado como Transitorio y el 55% como NO SAD. Los pacientes femeninos fueron 60% No SAD y 30% Transitorios. Pacientes clasificados como SAD representan el 10% tanto para hombres como mujeres.

Figura 9. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes menores a 5 años del Grupo IVRS.

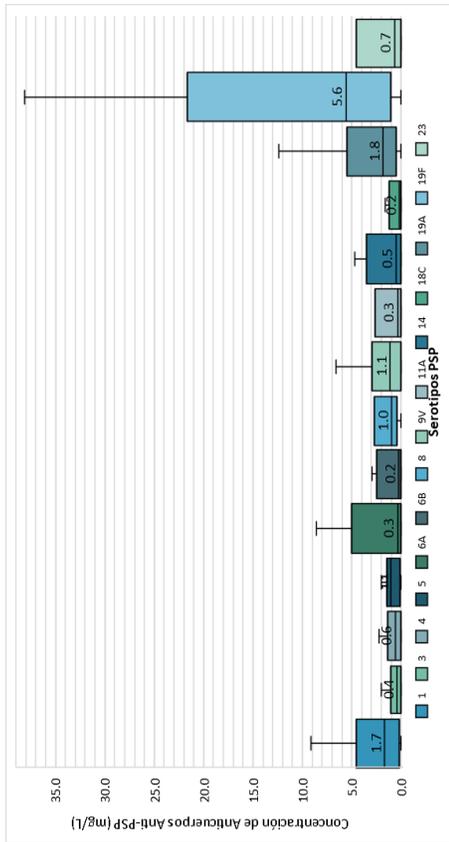


Figura 9. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes menores a 5 años del Grupo IVRS.

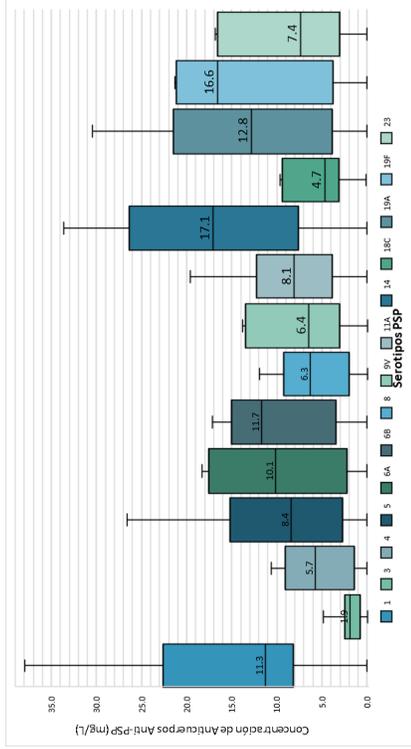


Figura 11. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes mayores a 5 años del Grupo IVRS.

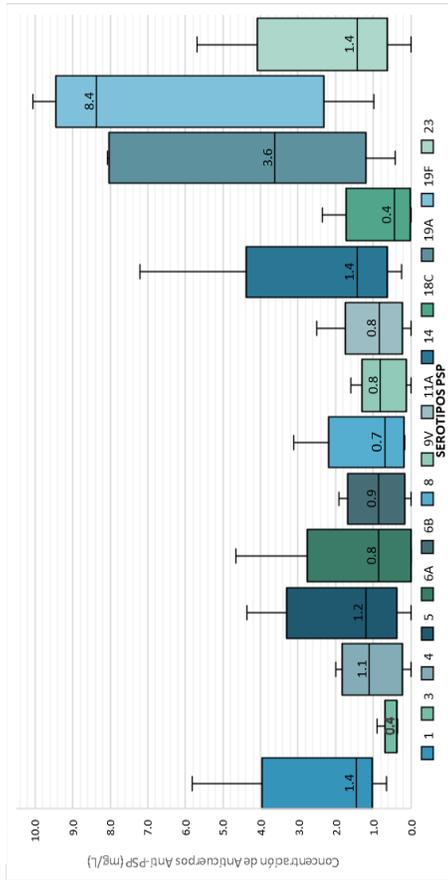


Figura 12. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes mayores a 5 años del Grupo IVRS.

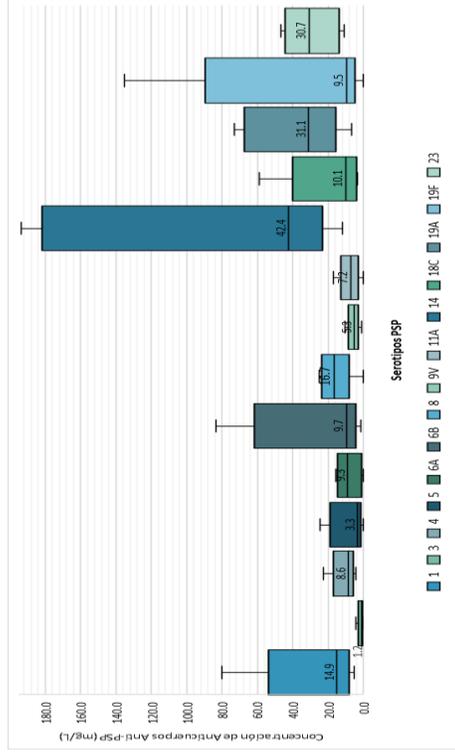


Figura 13. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes menores a 5 años del Grupo Control.

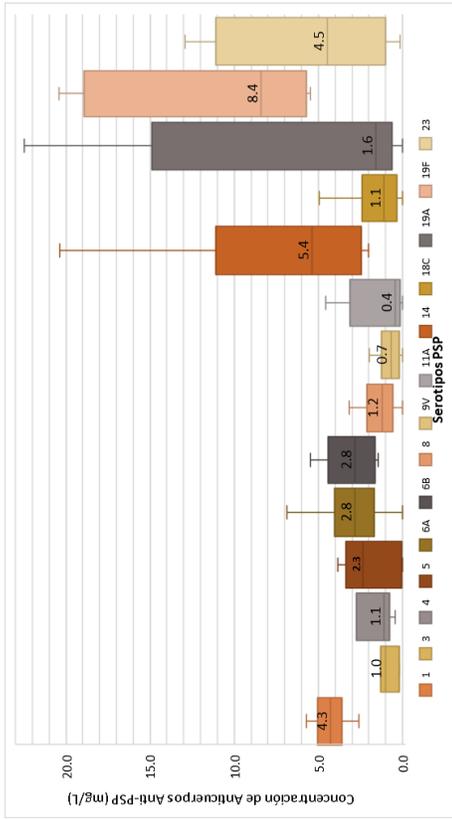


Figura 14. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes menores a 5 años del Grupo Control.

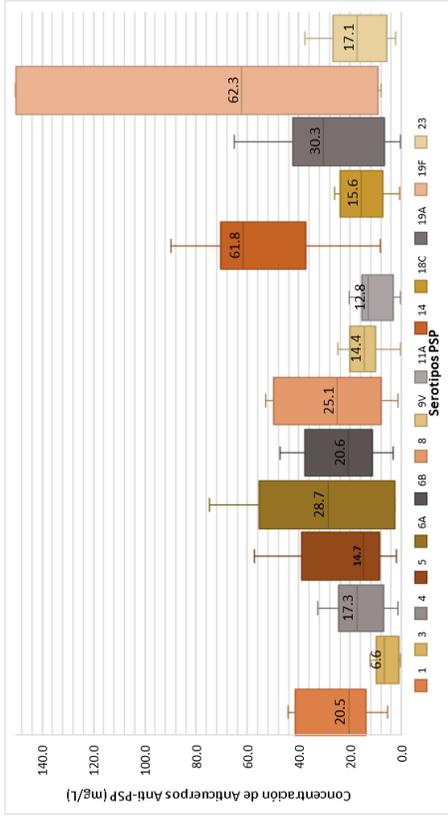


Figura 15. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes mayores a 5 años del Grupo Control.

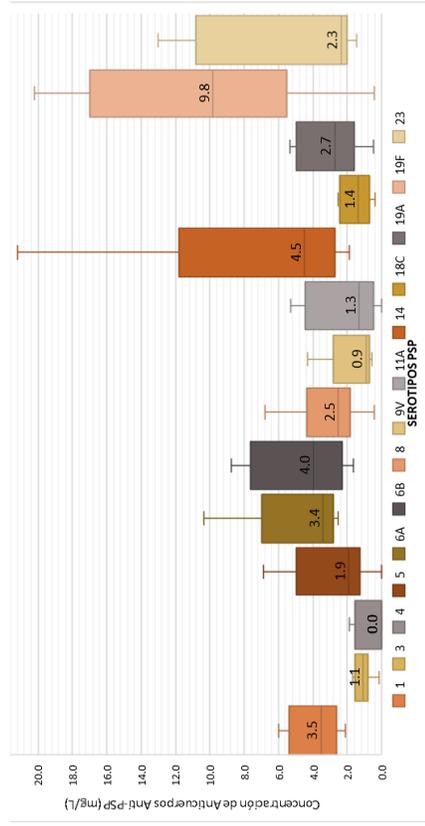
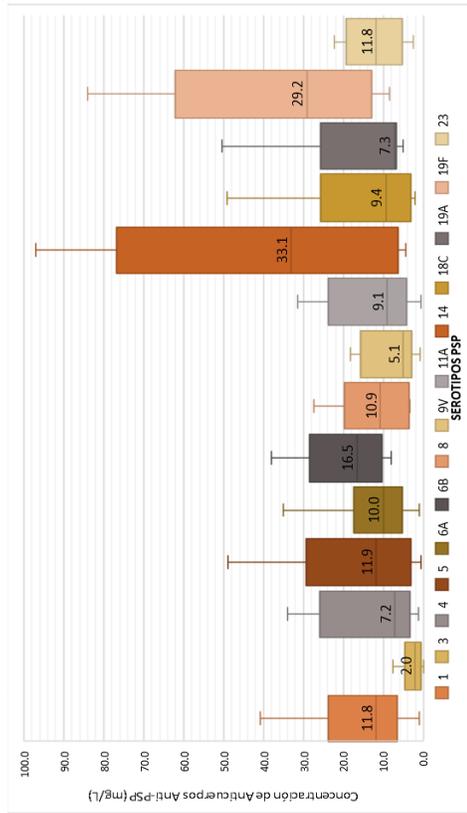


Figura 16. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes mayores a 5 años del Grupo Control.



En el Grupo IVRS los varones tuvieron medianas de $C_{Ab} \geq 1.3$ mg/L para 3 serotipos pre-vacunación, en comparación con las mujeres, que tuvieron medianas de $C_{Ab} \geq 1.3$ mg/L para 6 serotipos (Figuras 17 y 19). Post-vacunación tanto hombres como mujeres tuvieron medianas de $C_{Ab} \geq 1.3$ mg/L para los 14 serotipos, sin embargo, las mujeres tuvieron medianas mayores que los hombres para todos los serotipos, siendo el 6A la única excepción, con una diferencia promedio de 13.3 mg/L (Figuras 18 y 20). En el Grupo Control no hubo diferencia entre el número de serotipos con $C_{Ab} \geq 1.3$ mg/L pre-vacunación ni post-vacunación (Figuras 21 a 24).

De los pacientes a los que se realizó la prueba de Afinidad, 4 hombres y 3 mujeres pertenecían al Grupo Control, y del Grupo IVRS fueron 4 mujeres y 3 hombres. Las mujeres del Grupo IVRS mostraron porcentajes de Anticuerpos con Afinidad Alta mayores que los de los hombres de su grupo en las muestras pre-vacunación, las mujeres tuvieron 12.5% de anticuerpos con Afinidad Alta, mientras que los hombres tuvieron 7.1%. En las muestras post-vacunación las mujeres mostraron 35.7% de anticuerpos con Afinidad Alta en comparación con los hombres con un 23.8%. Así mismo los hombres tuvieron un mayor porcentaje de Anticuerpos con Afinidad Baja que las mujeres pre-vacunación, 92.9% y 85.7% respectivamente. Post-vacunación el comportamiento fue el mismo, con un porcentaje de 76.2% para los hombres y 57.1% para mujeres.

En el Grupo Control, las diferencias entre afinidad fueron menos notorias, siendo los pacientes masculinos lo que mostraron porcentajes de Anticuerpos con Afinidad Alta ligeramente mayores que las mujeres, en el estudio pre-vacunación los hombres tuvieron 39.3% y las mujeres 38.1%. En el estudio post-vacunación los porcentajes fueron 66.7% para las mujeres y 76.8% para los hombres.

Figura 17. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes masculinos del Grupo IVRS.

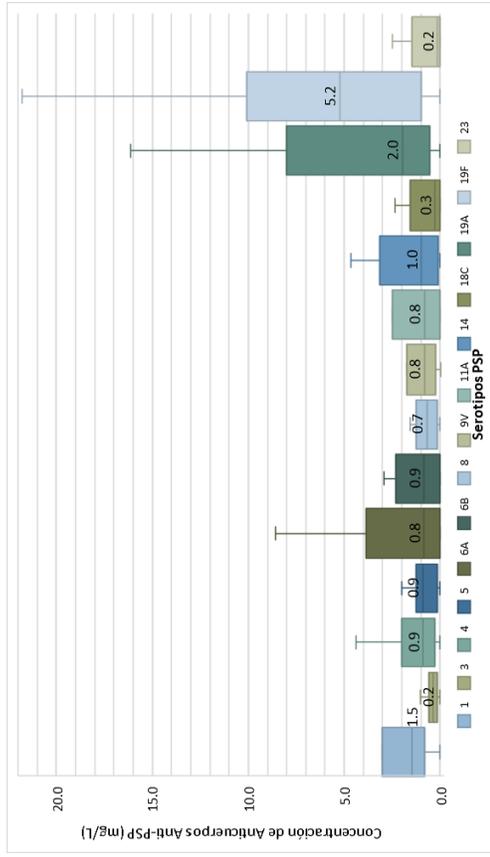


Figura 18. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes masculinos del Grupo IVRS.

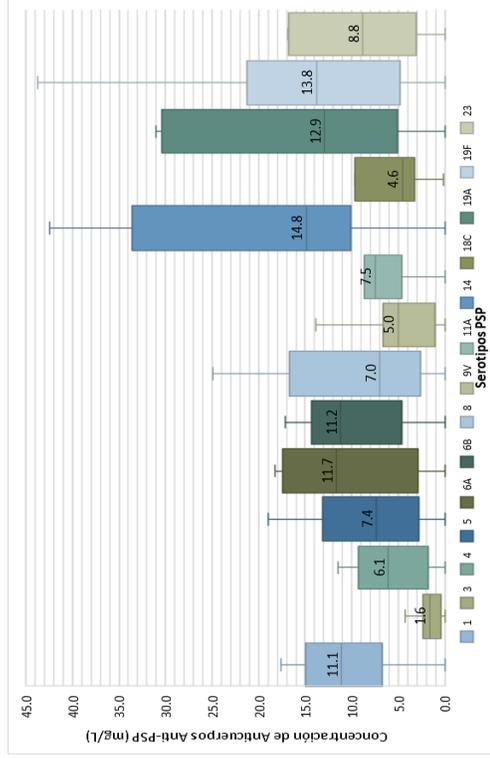


Figura 19. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes femeninos del Grupo IVRS.

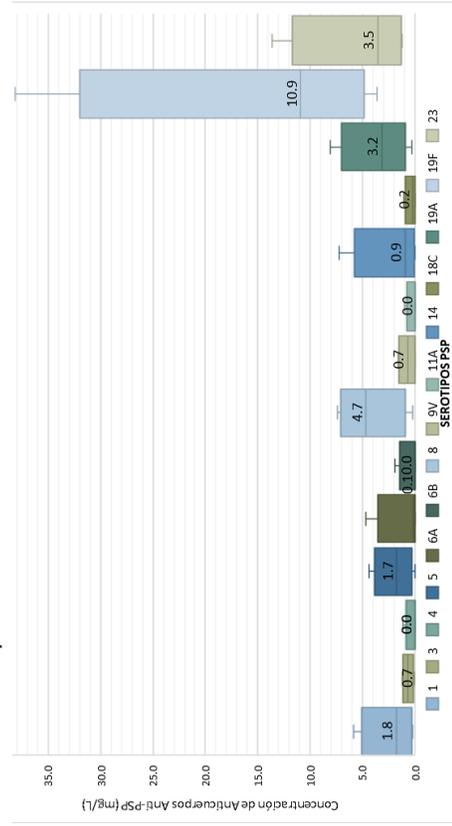


Figura 20. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes femeninos del Grupo IVRS.

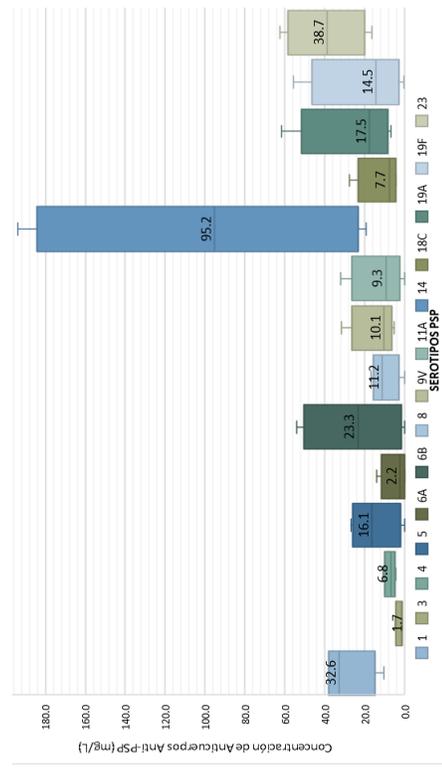


Figura 21. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes masculinos del Grupo Control.

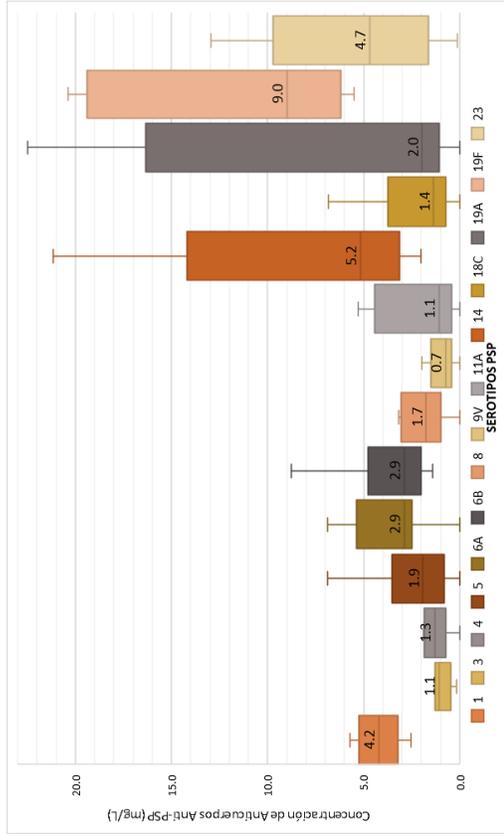


Figura 22. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes masculinos del Grupo Control.

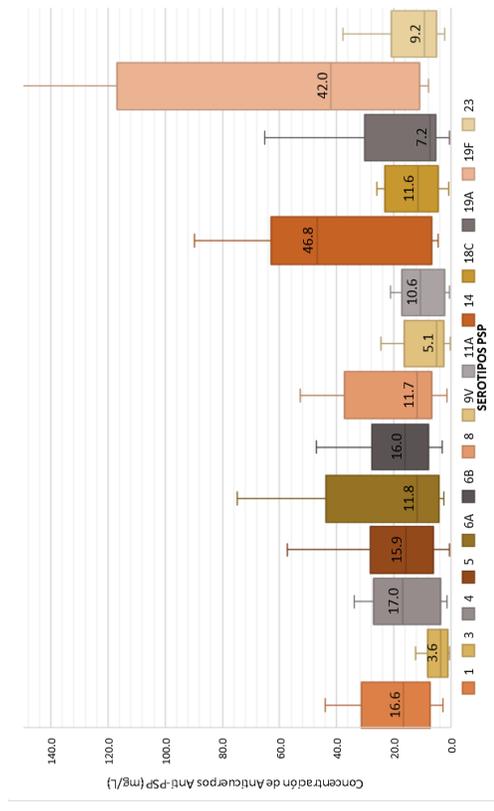


Figura 23. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP pre-vacunación en pacientes femeninos del Grupo Control.

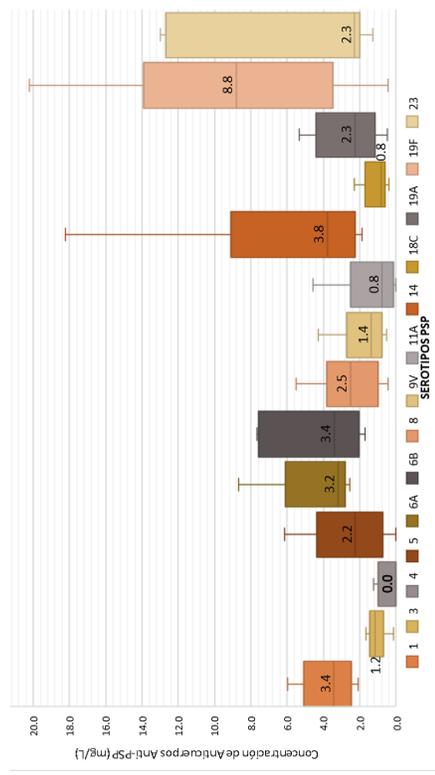


Figura 24. Concentración de Anticuerpos Anti-PSP post-vacunación en pacientes femeninos del Grupo Control.

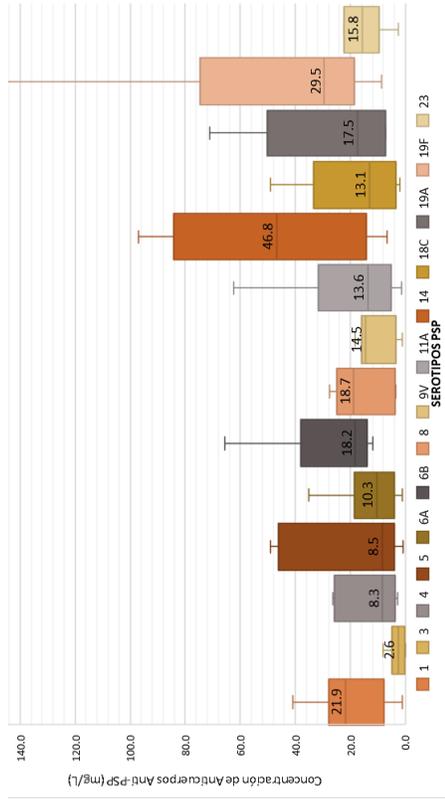


Figura 25. Porcentaje de Anticuerpos para Serotipos PSP con Afinidad Baja, Media y Alta entre Hombres y Mujeres del Grupo IVRS

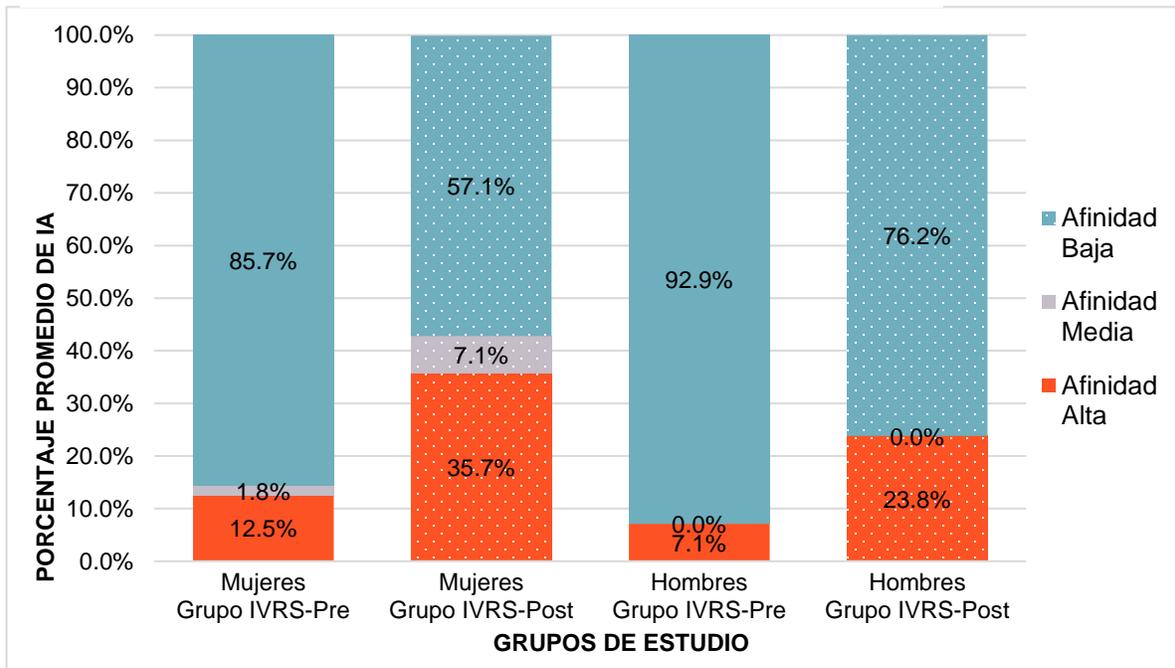
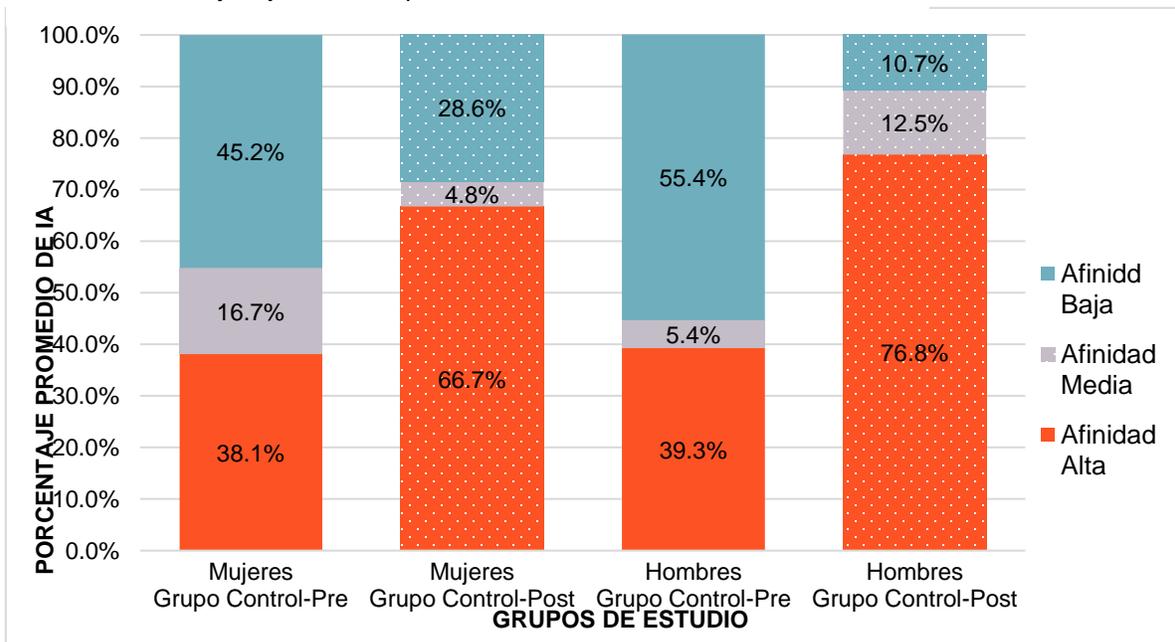


Figura 26. Porcentaje de Anticuerpos para Serotipos PSP con Afinidad Baja, Media y Alta entre Hombres y Mujeres del Grupo Control



En el Grupo IVRS el 80% de los pacientes con esquemas completos de la vacuna conjugada (PCV) se clasificaron como Transitorios, mientras en el subgrupo de esquema incompleto, los Transitorios representan el 66.6%. Dentro de estos subgrupos no hubo pacientes clasificados como SAD.

Los pacientes del Grupo IVRS con esquema PCV completo mostraron medianas de C_{Ab} mayores que aquellos que tenían Esquemas Incompletos, con una diferencia promedio de 2.3 mg/L, para 11 de los 14 serotipos evaluados. Para los serotipos 8, 11A y 19F, la mediana de C_{Ab} en los pacientes con Esquema Incompleto fue mayor que la de los pacientes con Esquemas Completos de PCV, con diferencias de 0.7, 0.5 y 1.9 mg/L respectivamente.

En el Grupo Control se observó un comportamiento similar, los pacientes con Esquemas Completos de PCV tuvieron mayores medianas de C_{Ab} que aquellos que no habían recibido ninguna dosis de PCV, con una diferencia promedio de 5.4 mg/L, para 13 de los 14 serotipos. De igual forma, la mediana de C_{Ab} (9.1 mg/L) para el serotipo 6A de los pacientes sin PCV fue mayor que la de los pacientes con Esquema Completo de PCV (5.5 mg/L).

Al comparar la Afinidad entre los pacientes con Esquema PCV Completo y los que no recibieron ninguna dosis de PCV, se encontró que en el Grupo IVRS el porcentaje de Anticuerpos con Afinidad Alta fue de 17.9% para los pacientes con Esquema Completo, mientras que para los que no tenían dosis de PCV fue de 14.3%, también se observa una menor cantidad de Anticuerpos con Afinidad Baja en el subgrupo de Esquema PCV completo, comparado con el de los pacientes sin dosis de PCV, con porcentajes de 76.8% y 78.8% respectivamente.

En el Grupo Control el comportamiento fue parecido, los pacientes con Esquema Completo tuvieron un porcentaje mayor de Anticuerpos con Afinidad Alta, de 61.9% en comparación con los que No tenían Dosis de PCV con 44.6%.

Cabe destacar que, si bien los pacientes SAD y los pacientes Transitorios tuvieron concentraciones bajas de anticuerpos pre-vacunación, las medianas de concentración de anticuerpos pre-vacunación presentadas por pacientes

Transitorios son mayores a las de un paciente con SAD para todos los serotipos, con una diferencia promedio de 1.2mg/L entre medianas. En las medianas post-vacunación la diferencia fue de 10.9 mg/L.

Comparados con los pacientes No SAD del Grupo IVRS, los pacientes Transitorios tienen medianas de concentración pre-vacunación menores que las de los No SAD; la diferencia promedio entre medianas es de 2.7 mg/L. En las medianas post-vacunación, el comportamiento cambia, los pacientes Transitorios muestran medianas mayores que los pacientes No SAD para 10 serotipos, con una diferencia promedio de 4.2 mg/L.

De igual manera, el porcentaje de anticuerpos con Afinidad Alta pre-vacunación en los pacientes Transitorios (16.7%) es mayor que el de los pacientes SAD (3.6%), además de que muestran un menor porcentaje de anticuerpos con Afinidad Baja que pacientes SAD (83.3% de los pacientes Transitorios comparado con 96.4% de los SAD) (Figura 27).

No obstante, los pacientes Transitorios tienen porcentajes de Anticuerpos con Afinidad Baja similares a los de los pacientes No SAD del Grupo IVRS (89.3%). Es notorio que en los pacientes No SAD de este grupo los anticuerpos son de Afinidad Baja mayoritariamente al compararlos con los de los pacientes No SAD del Grupo Control (51.0%), tanto pre como post vacunación (Figura 27 y 28).

Pacientes clasificados como No SAD del Grupo IVRS no tienen un cambio en la Afinidad de los anticuerpos después de la vacunación a diferencia de los pacientes en las otras clasificaciones (Figura 28).

De los 30 pacientes evaluados solo tres, del Grupo IVRS, fueron clasificados como SAD. Se aplicó la Prueba de Afinidad a dos de estos pacientes, el paciente de 2 años presentó Afinidad Baja en los 14 serotipos pre y post vacunación, solo un serotipo mostró mejora en la afinidad, siendo este el serotipo 6A, presente únicamente en la vacuna conjugada PCV13 (Prevenar 13 valente), se desconoce si este paciente contaba con el esquema completo de las vacunas conjugadas ya que se trata de un paciente externo del INP.

Figura 27. Porcentaje de Anticuerpos pre-vacunación para Serotipos PSP con Afinidad Baja, Media y Alta por Clasificación SAD, Transitorios y No SAD.

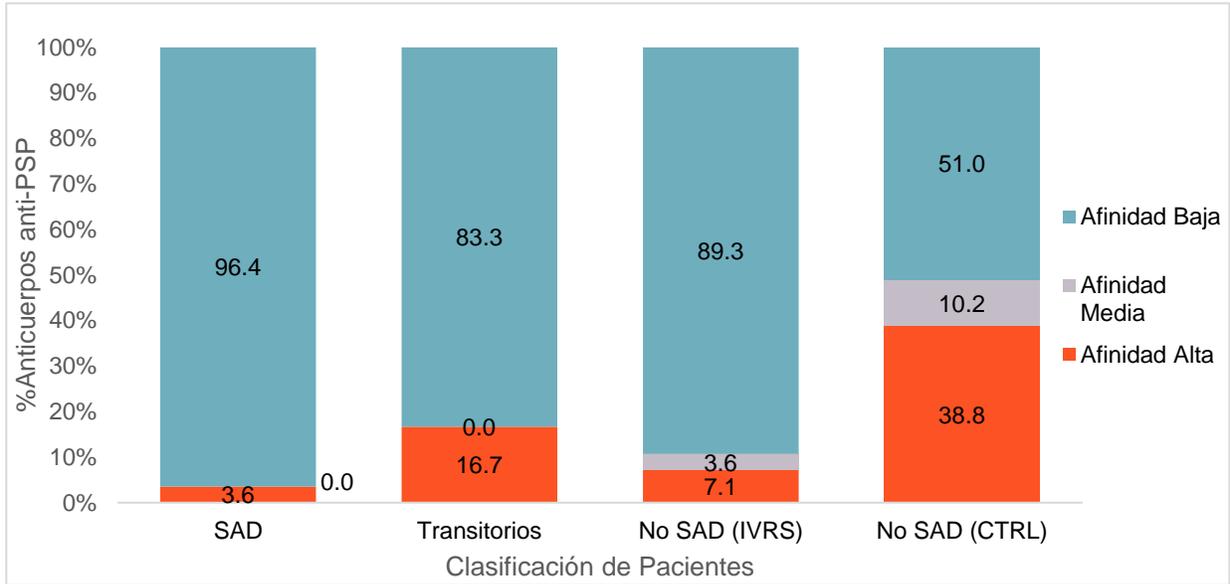
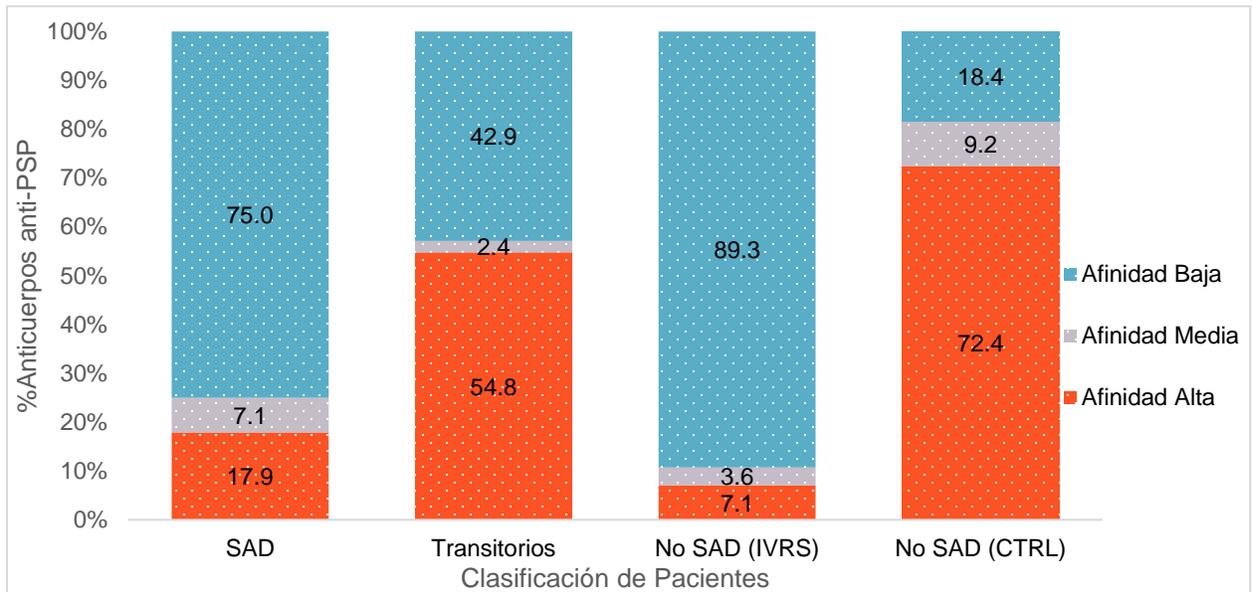


Figura 28. Porcentaje de Anticuerpos post-vacunación para Serotipos PSP con Afinidad Baja, Media y Alta por Clasificación SAD, Transitorios y No SAD.



DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron muestras de 30 pacientes pediátricos con diagnóstico de Asma y/o Alergia, separados en el Grupo Control y el Grupo IVRS.

Como primer punto se puede destacar la diferencia en la magnitud de las respuestas entre el Grupo IVRS y el Grupo Control, siendo evidente que los pacientes IVRS responden de forma ineficiente a la vacuna PPSV23 respecto a los del Grupo Control, tanto en concentración como en afinidad de los anticuerpos. Estos datos sugieren que, si bien en ambos grupos de pacientes se presentan las condiciones de Asma y Alergia, los pacientes con infecciones recurrentes en vías respiratorias pueden presentar SAD como comorbilidad, siendo esta condición la causante de las infecciones y un contribuyente de la prevalencia y gravedad de la enfermedad (Carr, et al., 2011.)

Los resultados aquí presentados sugieren que la causa de las infecciones en estos pacientes son defectos del sistema inmunológico, que abarcan la imposibilidad del SI de montar una respuesta adecuada debido a la edad de los pacientes, las diferencias asociadas al sexo, defectos en la afinidad de los anticuerpos y la deficiencia de anticuerpos anti-polisacáridos (SAD).

De acuerdo con Klugman et al. (2018), los niños son más propensos a contraer infecciones por neumococo que las niñas, comportamiento que se observó incluso en un grupo de 15 pacientes como el de IVRS. Dentro de los pacientes evaluados se observó el predominio de varones, particularmente en el Grupo IVRS, con una respuesta en concentración y afinidad de anticuerpos menor a la de los pacientes femeninos. Esta diferencia en la respuesta de anticuerpos no se presentó en el Grupo Control, por lo que puede inferir que la recurrencia de infecciones en varones está relacionada en mayor grado con defectos del SI y que en mujeres las infecciones recurrentes no implican una respuesta de anticuerpos inadecuada en la mayoría de los casos. En general los EII son más frecuentes en hombres debido al patrón de herencia ligado al cromosoma X (Hernández-

Martínez, Espinosa-Rosales, Espinosa-Padilla, Hernández-Martínez, & Blancas-Galicia, 2016)

La distribución del sexo en los pacientes concuerda también con los datos de la población mexicana proporcionados por Cambray-Gutiérrez et al. (2016): los EII tienen una incidencia en México de 0.16 a 0.24 por cada 100 000 habitantes, con predominio en varones y una proporción de 5:1 en niños:niñas.

Tanto en pacientes con esquemas completos de PCV, esquemas incompletos y sin vacuna PCV, se encontró que todos estos pacientes tienen medianas de concentración de anticuerpos post-vacunación $\geq 1.3\text{mg/L}$, por lo que se puede considerar que todos estos pacientes tienen una buena respuesta hacia polisacáridos. La única diferencia fue que los pacientes con Esquemas Completos tuvieron mayores concentraciones de anticuerpos respecto a los demás subgrupos.

En estos subgrupos, la afinidad de los anticuerpos mejora después de aplicar la vacuna, excepto para el sub-grupo de IVRS sin dosis de PCV, donde la afinidad de los anticuerpos permanece igual aún después de la vacuna PPSV23. El hecho de no contar con dosis de PCV y no haya ocurrido un cambio en la afinidad de los anticuerpos corrobora que para haya incrementos en la afinidad de los anticuerpos se deba aplicar por lo menos una dosis de PCV seguida de una dosis de PPSV23 (Russell, et al., 2011).

Como ya se mencionó, en estos subgrupos los pacientes fueron mayoritariamente Transitorios, esto implica que, aunque contaran con la vacuna PCV, la respuesta hacia polisacáridos de neumococo seguía siendo deficiente ya que los pacientes seguían presentando infecciones y que no fue hasta que se aplicó la vacuna PPSV23 que la afinidad de los serotipos se vio incrementada y por ende la respuesta hacia los polisacáridos mejoró.

Los pacientes aquí clasificados como Transitorios tienen en común concentraciones bajas de anticuerpos anti-PSP pre-vacunación, que aumentan hasta concentraciones consideradas protectoras post-vacunación y son predominantemente menores a 6 años. Al aplicar la vacuna y mejorar la afinidad de estos anticuerpos, la respuesta de estos pacientes mejora ya que los

anticuerpos con alta afinidad generan una opsonofagocitosis más efectiva (Anttila M, 1999)

Estos datos muestran que la recurrencia de IVRS en los pacientes con asma y alergia del estudio está relacionada con la afinidad de los anticuerpos, ya que de acuerdo con Fried, Altrich, Liu, Halsey, & Bonilla (2013), la infección neumocócica del tracto respiratorio clínicamente significativa es más frecuente en aquellos individuos que producen anticuerpos con menor afinidad.

La afinidad pre-vacunación en los pacientes Transitorios es similar a la de los pacientes No SAD con infecciones, con porcentajes similares de anticuerpos de Afinidad Baja, sin embargo, los Transitorios cuentan con más anticuerpos de Afinidad Alta comparado con los pacientes SAD y No SAD IVRS. Al comparar los resultados post-vacunación la afinidad de los anticuerpos en los pacientes Transitorios es más parecida a la de los pacientes No SAD del Grupo Control.

Lo anterior indica que pacientes que cursan una forma transitoria de inmunodeficiencia de anticuerpos producen anticuerpos con mayor afinidad hacia la vacuna PPSV23 que los pacientes No SAD con IVRS y que pueden distinguirse de los pacientes SAD por la afinidad pre-vacunación, así como por la edad. Además, también nos sugiere que las infecciones recurrentes en los pacientes No SAD son resultado de la Afinidad baja de los anticuerpos que producen.

La Afinidad baja de estos anticuerpos pudiera indicar un defecto de la vía T-Dependiente de generación de anticuerpos, ya que por vía T-independiente las concentraciones de anticuerpos incrementan después de aplicar la vacuna hasta concentraciones consideradas protectoras. Por lo que se podría sospechar de un defecto en las células B que posiblemente interfiera con su capacidad de proliferar en los centros germinales y que como consecuencia solo sean capaces de producir anticuerpos de baja afinidad, como ocurre en la respuesta TI (Croucher, Løchen, & Bentley, 2018).

A pesar de la Afinidad Baja de los anticuerpos, estos pacientes responden adecuadamente y se consideran NO SAD ya que se puede lograr una opsonofagocitosis efectiva con grandes cantidades de anticuerpos de Afinidad

baja (Anttila M, 1999), lo cual resulta en la disminución de las infecciones después de la vacuna.

Los resultados de los pacientes No SAD nos demuestran que una alta concentración de Anticuerpos Anti-Polisacárido no implica que tengan una Afinidad Alta y por tanto no se puede relacionar directamente con la funcionalidad de los anticuerpos. Fried, Altrich, Liu, Halsey, & Bonilla (2013) realizaron un estudio similar donde se evaluaron 12 serotipos de polisacárido en un grupo con infecciones recurrentes y un grupo control, con pacientes que solo tenían alergia, donde reportan que los pacientes con infecciones tienen altas concentraciones de anticuerpos, pero con Afinidad Baja predominante, no encuentran correlación entre la Concentración de los anticuerpos y el Índice de Afinidad, así mismo mencionan otros artículos que reflejan una correlación inconsistente entre estos parámetros; por lo que para hacer evaluar a estos pacientes se tiene que considerar no solo los resultados de concentración sino que sería conveniente evaluar otros parámetros de funcionalidad de los anticuerpos, así como no perder de vista el desarrollo clínico de los pacientes.

Dentro de los pacientes Transitorios, así como de los No SAD IVRS, la mediana de edad es menor a 5 años y producen anticuerpos hacia los polisacáridos pre-vacunación en menor medida que los pacientes mayores a 6 años tanto del Grupo IVRS como el Control, lo que apunta a que las infecciones en estos pacientes puedan deberse además a la poca capacidad del SI de montar una respuesta eficiente a temprana edad.

Los resultados obtenidos concuerdan con el estudio realizado por (Janssen, WJM, et al., 2015) donde al comparar la respuesta a la vacuna PPSV23 de pacientes Transitorios, SAD y No SAD (todos con IVRS), los pacientes Transitorios tienen una mediana de edad menor que la de los pacientes SAD; de igual manera los pacientes Transitorios tuvieron medianas de concentración de anticuerpos a PSP bajas en comparación con los pacientes No SAD, pero más altas que las de los pacientes SAD. Dado que los pacientes estudiados por Janssen no tenían diagnóstico de Asma y/o Alergia se puede descartar que las infecciones en los

pacientes del presente estudio se deban a las condiciones pre-existentes de Asma y Alergia.

En el artículo de Janssen aludido anteriormente, se encontró que la normalización de los resultados de laboratorio y de los síntomas en los pacientes transitorios se presentó de 3 a 5 años después del diagnóstico inicial y que la maduración del SI puede ocurrir hasta los 16 años de edad, los pacientes Transitorios del Grupo IVRS incrementaron la respuesta inicial de anticuerpos tras la dosis de PPSV23 y denotaron una baja en el número de infecciones padecidas, por lo que se puede esperar un desarrollo favorable del SI al transcurrir un periodo similar al indicado en el artículo.

Es importante considerar que la respuesta de los pacientes hacia la vacuna puede reflejar la exposición natural hacia estos polisacáridos, además de que en los pacientes con dosis de PCV la respuesta incluye también los anticuerpos generados hacia las proteínas conjugadas de dicha vacuna. Es por ello que no se puede determinar si la respuesta a estos se debe solo a la vía TI o si solo es un reflejo de las interacciones con polisacáridos previas a la vacuna PPSV23 (Marsh & Orange, 2019).

Lo anterior podría implicar, principalmente en los pacientes Transitorios con esquemas completos de PCV, que sigan presentando una respuesta ineficiente hacia los polisacáridos y que se tiene que considerar la respuesta hacia los serotipos que se encuentran únicamente en la vacuna PPSV23 para poder descartar el diagnóstico de SAD (Perez, Bonilla, Orange, & Ballow, 2017).

La respuesta a serotipos individuales concuerda con la reportada en diversos artículos, los serotipos 3 y 8, son los que presentaron una menor concentración de anticuerpos pre y post-vacunación. La respuesta al serotipo 3 tiende a ser pobre, debido a que este serotipo es altamente capsulado (Weinberger et al) resistente a la opsonofagocitosis, con poca respuesta post-vacunación (Kosmidis et al., 2015) y de mayor fatalidad y mayor riesgo a desarrollar neumonía en niños. Ambos están relacionados con enfermedades en adultos (Croucher, Løchen, & Bentley, 2018).

También se observó una mayor respuesta para los serotipos 1, 14 y 19A. El 19A está relacionado con alta prevalencia en infantes, el serotipo 14 es el más comúnmente encontrado en pacientes con infecciones, por lo que la alta concentración de anticuerpos hacia estos serotipos pudo verse propiciada por encuentros naturales hacia estos antígenos. Ambos serotipos son causantes frecuentes de otitis media (condición presentada por pacientes en el grupo IVRS) y son fuertemente asociados a la resistencia a antimicrobianos; por lo que es un buen resultado que su respuesta se haya visto incrementada en estos pacientes ya que contribuiría a disminuir las infecciones provocadas por estos serotipos y por ende a disminuir la cantidad o el uso general de antibiótico para tratar las infecciones de estos pacientes.

CONCLUSIONES

Los pacientes con infecciones recurrentes tienen menores concentraciones de anticuerpos hacia polisacáridos antes y después de la vacuna, que los pacientes que no presentan infecciones recurrentes. Además, los anticuerpos que producen son mayoritariamente de Afinidad Baja.

La vacuna PPSV23 aplicada en pacientes con esquemas completos de PCV permite a los pacientes producir una mayor cantidad de anticuerpos con Afinidad Alta.

Se encontró que las infecciones respiratorias de los pacientes estudiados no solo pueden deberse a las condiciones de Asma y Alergia preexistentes, sino que también pueden ser provocadas por deficiencias en la respuesta inmunológica.

Las infecciones y las deficiencias de anticuerpos las presentan en mayor media pacientes menores a 6 años y pacientes masculinos.

Dentro de estas deficiencias hubo pacientes con defectos en la maduración de la afinidad, y con inmunodeficiencia primaria SAD, así como pacientes cuyo Sistema Inmunológico no ha madurado lo suficiente como para generar respuestas adecuadas ante PSP.

La aplicación de la vacuna PPSV23 ayuda a los pacientes pediátricos a tener respuestas de anticuerpos hacia PSP más robustas y con mejor Afinidad.

De los pacientes evaluados solo tres se identificaron como SAD.

PERSPECTIVAS

Con este trabajo se ha destacado la importancia de abordar pacientes con infecciones recurrentes, para detectar posibles defectos en la respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos, aún después de haber completado las dosis de vacuna PCV correspondientes. Sería recomendable realizar estudios en poblaciones pediátricas distintas, así como ampliar el número de pacientes para comprobar que el comportamiento hacia la vacuna aquí descrito es el mismo en otros pacientes, identificar variaciones en la respuesta y determinar si es factible realizar este estudio de manera rutinaria/obligatoria en niños mayores a 2 años.

Complementar estos resultados con los estudios de subpoblaciones de linfocitos B para identificar qué pacientes tienen defectos en la afinidad de anticuerpos y quienes tienen problemas en el desarrollo de la memoria inmunológica.

En el caso de los pacientes transitorios podría evaluarse la respuesta a más serotipos que se encuentren exclusivamente en la vacuna PPVS23, para descartar de forma definitiva que no presentan SAD.

REFERENCIAS

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S., & Baker, D. L. (2022). *Cellular and molecular immunology* (Tenth ed.). Elsevier España;. Retrieved Febrero 2022
- Alsina Manrique de Lara, L., & Santos-Díez Vázquez, L. (2019). Manejo de las inmunodeficiencias secundarias en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*, 2, 437-52.
- Anttila M, E. J. (1999, Abril). Differences in the avidity of antibodies evoked by four different pneumococcal conjugate vaccines in early childhood. *Vaccine*, 1970-7.
- Azmeh, R., Greydanus, D., Agana, M., Dickson, C., Patel, D., Ischander, M., & Lloyd, R. (2020, 4 1). Update in Pediatric Asthma: Selected Issues. *Disease-a-Month*, 66(4).
- Bonilla, F., Khan, D., Ballas, Z., Chinen, J., Frank, M., Hsu, J., . . . Wallace, D. (2014). Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(5), 1186-1205.e78.
- Cambray-Gutiérrez, J. C., Herrera-Sánchez, D. A., Blancas-Galicia, L., & O'Farrill-Romanillos, P. M. (2016). Clínica de inmunodeficiencias primarias en adultos. Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Revista Alergia México*, 63(4), 334-341.
- Cantani, A. (2000). *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. Verduci.
- Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia. (2017). Guía Mexicana del Asma GUIMA 2017 Guía Mexicana del Asma. *Revista Alergia México*, 64(1).
- Croucher, N., Løchen, A., & Bentley, S. (2018). Pneumococcal Vaccines: Host Interactions, Population Dynamics, and Design Principles. *Annual Review of Microbiology*, 72(1), 521-549.
- Defrance, T., Taillardet, M., & Genestier, L. (2011, 6). T cell-independent B cell memory. *Current Opinion in Immunology*, 23(3), 330-336.
- Estrada, J., Najera, M., Pounds, N., Catano, G., & Infante, A. (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. *The Pediatric infectious disease journal*, 35(2), 205-8.
- Farber, D., Netea, M., Radbruch, A., Rajewsky, K., & Zinkernagel, R. (2016). Immunological memory: Lessons from the past and a look to the future. *Nature Reviews Immunology*, 16(2), 124-128.
- Fried, A., Altrich, M., Liu, H., Halsey, J., & Bonilla, F. (2013). Correlation of pneumococcal antibody concentration and avidity with patient clinical and immunologic characteristics. *Journal of Clinical Immunology*, 33(4), 847-856.
- Hernández-Martínez, C., Espinosa-Rosales, F., Espinosa-Padilla, S., Hernández-Martínez, A., & Blancas-Galicia, L. (2016). Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx*, 63(2), 180-189.
- Janeway CA Jr, T. P. (2001). *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. (5th edition ed.). New York: Garland Science.

- Janssen, W., Nierkens, S., Sanders, E., Boes, M., & van Montfrans, J. (2015). Antigen-specific IgA titres after 23-valent pneumococcal vaccine indicate transient antibody deficiency disease in children. *Vaccine*, 33(46), 6320-6326.
- Jeffrey Modell Foundation. (2016). *Diagnostic Algorithm for Specialty Care Physicians*. Retrieved from Jeffrey Modell Foundation: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/physician-education-materials>
- Keith P. Klugman, Ron Dagan, Richard Malley, a. (2018). Pneumococcal Conjugate Vaccine and Pneumococcal Common Protein Vaccines. In a. Keith P. Klugman, Ron Dagan, Richard Malley, & Elsevier Inc. (Ed.), *Plotkin's Vaccines* (Seventh Edition ed., pp. 773-815).
- Lange, H., Hecht, O., Zemlin, M., Trad, A., Tanasa, R., Schroeder, H., & Lemke, H. (2012, 4). Immunoglobulin class switching appears to be regulated by B-cell antigen receptor-specific T-cell action. *European Journal of Immunology*, 42(4), 1016-1029.
- Marsh, R. A., & Orange, J. S. (2019). Antibody deficiency testing for primary immunodeficiency: A practical review for the clinician. *Ann Allergy Asthma Immunol* 123, 444-453.
- Massoud Mahmoudi. (2016). *Allergy and asthma : practical diagnosis and management* (Second ed.). (Massoud Mahmoud, Ed.) Springer.
- Modell, V., Knaus, M., Modell, F., Roifman, C., Orange, J., & Notarangelo, L. (2014). Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunologic Research*, 60(1), 132-144.
- Mongini, P., Paul, W., & Metcalf, E. (1982, 3 1). T cell regulation of immunoglobulin class expression in the antibody response to trinitrophenyl-ficoll. Evidence for T cell enhancement of the immunoglobulin class switch. *The Journal of experimental medicine*, 155(3), 884-902.
- Netea, M., Schlitzer, A., Placek, K., Joosten, L., & Schultze, J. (2019). Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host and Microbe*, 25(1), 13-26.
- Organización Panamericana de la Salud. (2022). *Neumococo - OPS/OMS*. Retrieved from <https://www.paho.org/es/temas/neumococo>
- Perez, E., Bonilla, F., Orange, J., & Ballow, M. (2017). Specific antibody deficiency: Controversies in diagnosis and management. *Frontiers in Immunology*, 8(MAY), 1-11.
- Picard, C., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J., Chatila, T., Conley, M., . . . Gaspar, H. (2015). Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *Journal of Clinical Immunology*, 35(8), 696-726.
- Pone, E., White, C., & Zan, H. (2012). *Antibody Ig Class switch and somatic hypermutation View project Antibody engineering View project*.
- Pradeu, T., & Du Pasquier, L. (2018). Immunological memory: What's in a name? *Immunological Reviews*, 283(1), 7-20.

- Russell, F., Balloch, A., Licciardi, P., Carapetis, J., Tikoduadua, L., Waqatakirewa, L., . . . Tang, M. (2011). Serotype-specific avidity is achieved following a single dose of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, and is enhanced by 23-valent pneumococcal polysaccharide booster at 12 months. *Vaccine*, 29(27), 4499-4506.
- Scheffler-Mendoza, D. S., Partida-Gaytán, A., & Yamazaki-Nakashimada, M. (2013). Inmunoglobulina humana en inmunodeficiencias primarias. *Acta Pediátrica de México*, 34(6), 323-331.
- Secretaría de Salud. (2017). *Manual de Vacunación 2017*. Ciudad de México.
- Seoane Reula, M. E., & de Arriba Méndez, S. (2019). *Protocolos. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños*. Retrieved from Asociación Española de Pediatría.
- Sorensen, R. (0). *ACTUALIZACION CLASIFICACION y MANEJO de las DEFICIENCIAS de ANTICUERPOS ESPECIFICOS con INMUNOGLOBULINAS NORMALES Ultima revisión: 30 abril 1997*.
- Sorensen, R., & Edgar, D. (2019, 3 1). Specific Antibody Deficiencies in Clinical Practice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(3), 801-808. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.
- Velasquéz-Ortiz, M. G., O'Farril-Romanillos, P. M., & Berrón-Ruiz, L. (2020, 6 1). General concepts of humoral immune deficiencies. *Revista Alergia Mexico*, 67(2), 142-164.
- World Health Organization. (2000). *Training manual for Enzyme linked immunosorbent assay for the quantitation of Streptococcus pneumoniae serotype specific IgG (Pn PS ELISA). (007sp Version)*. Retrieved from UAB Bacterial Respiratory Pathogen Reference Laboratory: <https://www.vaccine.uab.edu/protocols-software.html>

