

Uso de las vacunas en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias

Victor Matheu¹, Andrés Franco², Yvelise Barrios^{2,3}

¹Servicio Alergología, Responsable del Módulo de Inmunodeficiencias Primarias. ²Unidad de Inmunología Clínica, Laboratorio Central.

³Coordinadora del GEDIP (Grupo de Expertos Déficit Inmunitarios Primarios). ^{1,2,3}Complejo Hospital Universitario de Canarias

Las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades que, a día de hoy, consisten en más de 340 defectos genéticos con manifestaciones clínicas de amplio espectro. De forma bianual, la "International Union of Immunological Societies" (IUIS) actualiza la clasificación, que actualmente agrupa estas entidades en nueve grandes categorías en función del defecto genético subyacente. Las IDP puede conllevar una alteración de la respuesta de los linfocitos B y su estirpe, una alteración del sistema del complemento, un déficit en la respuestas de los linfocitos T o el compromiso de las células del sistema fagocitario. Sin embargo, las IDP más frecuentes son las que afectan al brazo humoral de la respuesta inmunitaria en las que la fisiopatología de la respuesta inmune culmina en una producción de Anticuerpos (Ac) alterada. Datos del registro europeo de IDP (*ESID registry*) estiman que más de la mitad de los casos nuevos detectados son déficit de la respuesta inmunitaria humoral. Adicionalmente, si añadimos las de origen mixto, con participación tanto de la ramas humoral como de la celular de linfocitos T de la respuesta inmunitaria, podemos abarcar un porcentaje cercano al 70% de las IDP.

La aproximación diagnóstica de las IDP debería tener un abordaje multidisciplinar en cuyo eje central estaría el *Inmunólogo Clínico* mediante la realización de los estudios necesarios y adecuados para obtener un diagnóstico lo más preciso posible. Uno de los escalones de segundo nivel que se requerirían en el algoritmo diagnóstico de las IDP sería la medición de la producción de Ac específicos frente a un antígeno (Ag) determinado, pues es uno de los aspectos básicos para diagnosticar y clasificar el defecto inmunológico subyacente en estos pacientes. Este tipo de estudios de respuesta a vacunas también resultaría fundamental en la evaluación del funcionamiento del sistema inmunológico en individuos con déficits inmunitarios secundarios crónicos así como en la valoración de pacientes con tratamientos inmunomoduladores o con inmunoglobulinas intravenosas. En este resumen, dejaremos fuera del foco este apartado

del uso de las vacunas.

Uno de los aspectos cruciales a tener en cuenta en estos métodos diagnósticos es el tipo de Ag que se utiliza en cada vacuna (tanto Ag proteicos como Ag polisacáridos) que producen un estímulo diferente para la activación y producción de Ac específicos (dependiente o independiente de célula T, respectivamente). Por tanto, resulta indispensable estudiar ambos tipos de respuesta en el individuo con una sospecha de IDP.

A pesar de que este tipo de estudios pudieran parecer simples, se debe tener en cuenta en su evaluación 1) el tipo de Ag, 2) el modo de administración, 3) el modo de medir la respuesta y 4) la interpretación de los resultados en un contexto clínico adecuado aunque habitualmente complejo como es el de los pacientes con déficits inmunitarios primarios. Por este motivo, su realización debe ceñirse al ámbito y competencias del *Inmunólogo Clínico*, puesto que una incorrecta realización y/o interpretación puede originar más dudas que certezas.

Tipos de antígenos y vacunas

Antígenos proteicos: La evaluación de la respuesta a Ag de naturaleza proteica se realiza habitualmente midiendo los niveles de Ac específicos frente a toxoide tetánico y diftérico. Las vacunas disponibles en nuestro medio son: Hexavalente (tétanos, difteria, tosferina, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomieltis y hepatitis B), Pentavalente (tétanos, difteria, tosferina, *H. influenzae* tipo b y poliomieltis), DTPa (difteria, tétanos y tosferina de baja carga), Tdpa (tétanos, difteria baja carga y tosferina baja carga), Td (tétanos y difteria baja carga). La vacuna Td es la que se utiliza habitualmente en los estudios de medición de respuesta vacunal a Ag proteicos. En algunos pacientes respondedores será suficiente una única dosis de recuerdo. Ésta deberá, sin embargo, ser evaluada en pacientes no respondedores por si fuera necesario implementar una pauta completa. Asimismo,

podría resultar de interés ver si los niveles de Ac obtenidos son mantenidos o no en el tiempo. Un defecto de la producción de Ac específicos frente a Ag proteícos implicaría un trastorno más profundo en el funcionamiento del sistema inmunitaria del individuo afectado, y por tanto, las repercusiones clínicas serán más graves.

Antígenos polisacáridos: Los niños por debajo de los dos años de edad tienen una dificultad fisiológica en la respuesta a Ag polisacáridos, que va madurando progresivamente a partir de ese momento, esto explica en parte la susceptibilidad de este grupo de edad a infecciones invasivas por patógenos encapsulados. Las vacunas polisacáridas con fines diagnósticos por tanto no se deben administrar antes de los dos años de edad.

La vacuna Neumoco23V es actualmente la más utilizada para la evaluación clínica de las respuestas vacunales T-independientes en pacientes con sospecha de IDP. La vacuna 23V contiene 25 mg de 23 Ag polisacáridos capsulares (*Streptococcus pneumoniae* serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20 22F, 23F, and 33F). El análisis de la respuesta inmunitaria a la vacuna de polisacáridos es actualmente muy complicada debido a la, afortunadamente frecuente, vacunación de la población pediátrica y especialmente por la indicación de vacunación en población adulta con neumonías de repetición (que además, coincidiría con el grupo de pacientes con IDP sin diagnosticar). Los cambios en la cantidad de Ac específicos producidos frente a la vacuna en esta población, ya previamente vacunada, son difíciles de valorar debido al aumento de concentración ya establecido en los niveles basales de Ac. Por este motivo, en los últimos años se está introduciendo el estudio a polisacáridos con la vacuna frente a *Salmonella Typhim Vi*, que carece de los inconvenientes de tener unos niveles basales elevados, puesto que la indicación para su uso está actualmente restringido para viajeros a países con riesgo elevado .

Realización e interpretación del estudio

La respuesta vacunal se realiza mediante la medición basal o previa a la vacunación de los niveles de Ac específicos y de los niveles de Ac post-vacunales 4 semanas después. El ratio entre los niveles de Ac específicos pre y posvacunales sería el valor que determine la respuesta positiva. Aunque cada vacuna exigiría una interpre-

tación individualizada, de forma general y muy brevemente, se acepta que una adecuada respuesta vacunal correspondería a un ratio de "4" en el caso del estudio de la respuesta a vacunas de Ag proteícos, y entre 2 y 4 en el caso de la respuesta a vacunas de polisacáridos. En el caso de no existir un cambio de este rango, se puede considerar hacer una nueva vacunación (refuerzo), pero siempre en el contexto de una evaluación individual del paciente, puesto que hay casos donde no estaría indicado (existen datos controvertidos de una hiporespuesta en el caso de redosificación de la vacuna neumococo23V).

El estudio de los Ac específicos como respuesta a vacunas se realiza en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario de Canarias mediante una técnica de Enzimoimmunoanálisis. Se detectan Ac tipo IgG frente a los antígenos vacunales (*VaccZyme Tetanus Toxoid IgG EIA kit*, *VaccZyme Diphtheria Toxoid IgG EIA kit*, *VaccZyme anti-PCP IgG EIA kit* y *VaccZyme anti-S. Typhi Vi human IgG EIA*), todos ellos pertenecientes a *The Binding Site, Group Ltd*.

Para poder organizar de forma adecuada el estudio de estos pacientes, se ha optimizado un circuito asistencial consensuado con el equipo multidisciplinar creado, de forma que solo se solicitaría tras la valoración inicial de los pacientes desde módulos de IDP del Servicio de Alergología y del Servicio de Pediatría. El médico inmunólogo clínico responsable de los estudios emitiría a la finalización del mismo un informe clínico para planificar los diferentes estudios que se necesiten para concluir la evaluación inmunitaria de los enfermos con sospecha de una posible IDP.

El Grupo de Expertos en Inmunodeficiencias Primarias del HUC

Desde finales del 2017 se incorporó a la Cartera de Servicios Asistenciales del Complejo Hospital Universitario de Canarias un Servicio de Alergología, que tiene en funcionamiento un Módulo de Inmunodeficiencias Primarias.

La Unidad de Inmunología Clínica tiene competencias en el ámbito de la autoinmunidad e histocompatibilidad de nuestra zona y ejercía hasta ese momento una labor de mera asesoría en asuntos concernientes a las inmunodeficiencias primarias. Aprovechando las sinergias con el Módulo de IDP implantado por Alergología, se creó un grupo de *Médicos Especialistas del Hospital Expertos en Inmunodeficiencias Pri-*

marias. Los servicios médicos integrantes del Grupo de Expertos son Alergología, Neumología, Pediatría, Microbiología, Medicina Interna y el responsable del Módulo de vacunación del adulto, todos ellos del Complejo Hospital Universitario de Canarias.

El grupo se planteó los siguientes objetivos:

1. Diseñar protocolos de comunicación y vehiculización rápida de los pacientes a módulos de atención específicos
2. Decisión de algoritmos diagnósticos dedicados a este grupo de pacientes
3. Seguimiento de los diferentes tratamientos inmunomediados en estas enfermedades
4. Planteamiento de actividades formativas en el ámbito de las IDP
5. Comunicación con las asociaciones de pacientes. Divulgación del grupo y sus objetivos.

Durante el primer semestre del 2019 se ha ampliado la propuesta de participación a los Servicios de Otorrinolaringología y de Hematología del centro.

El trabajo de los miembros del grupo ha proporcionado una nueva perspectiva clínica para este grupo de pacientes en nuestro medio, demostrando que el abordaje multidisciplinar liderado por un Médico Inmunólogo ha sido una aproximación fructífera y que en el futuro, y con el apoyo de las estructuras adecuadas se revalorizará para dar una adecuada atención asistencial para los pacientes susceptibles de ser evaluados en este ámbito. La puesta en marcha de los estudios de función inmunitaria materializados en la respuesta a vacunas que se describen previamente en la revisión sólo constituye uno de los even-

tos palpables del avance en el diagnóstico conseguido para nuestros pacientes.

Los autores refieren no tener ningún conflicto de intereses para este manuscrito

El grupo de Expertos en Déficits Inmunitarios (GEDIP) lo integran las siguientes personas:

- *Yvelise Barrios del Pino, especialista en Inmunología y Coordinadora del GEDIP*
- *Victor Matheu Delgado, especialista en Alergología y responsable del módulo de IDP*
- *Andrés Franco Maside, especialista en Inmunología*
- *Isabel Suárez Toste, especialista en Neumología*
- *Teresa Delgado Melián, especialista en microbiología*
- *Valle Velasco, Cristina Martínez, s especialistas en Pediatría*
- *Antonio Martínez, M Carmen Durán, especialistas de Medicina Interna*
- *Javier Duque Arimany, especialista en Medicina Preventiva y responsable del Módulo de vacunación del adulto*

Bibliografía

1. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:S1-24
2. Aproximación diagnóstica de la respuesta a vacunas en Inmunodeficiencias. Protocolos de actuación clínica. *Inmunología* 2017; 36:15-16
3. Basal protein and polysaccharide immunity levels on Primary Immunodeficiency outpatient clinic Enviado a WAO 2019

