



Inmunodeficiencia variable común. Un enfoque sobre ciertos aspectos de la inmunoprofilaxis activa

Dr. Roberto Manfredi,* Dr. Leonardo Calza*

RESUMEN

Se considera y discute la inmunodeficiencia variable común, como un desorden poco frecuente del sistema inmunitario congénito, a la luz de las futuras y de las ya existentes opciones de inmunización activa, de acuerdo con las evidencias recientes de la investigación y de la bibliografía.

Palabras clave: Inmunodeficiencia variable común, vacunas, programación o calendarización, ventajas, riesgos.

ABSTRACT

The common variable immunodeficiency, as an infrequent congenital immune system disorder, is briefly considered and discussed in the light of the existing and future active immunization options, according to the recent research and literature evidences.

Key words: Common variable immunodeficiency, vaccines, schedules, advantages, risks.

INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia variable común (IVC) es un síndrome complejo que incluye condiciones clínicas muy heterogéneas, las cuales abarcan a pacientes que sufren de varios grados de hipogammaglobulinemia cuantitativa y cualitativa, dependiendo de una síntesis deficiente y de una liberación de clases específicas de anticuerpos, basados en un espectro muy amplio de anormalidades mediadas por la genética. Las vías patogénicas de la producción de anticuerpos detectores son muchas, y aún no se han dilucidado por completo, de modo que ellas pueden producir una respuesta inmunitaria diferente, generalmente reducida, aunque a veces impredecible a los procedimientos de inmunización activa (cronogramas o programación de vacunaciones).

PROCESAMIENTO CELULAR

Algunas experiencias, a menudo anecdóticas, llevadas a cabo sobre individuos afectados por IVC demostraron una respuesta antigénica defectuosa por parte de los linfocitos T, aunque las fases de presentación y procesamiento del antígeno llevadas a cabo por los monocitos-macrófagos periféricos y los linfocitos B parecieron preservadas. En particular, los linfocitos T presentan una activación defectuosa cuando ésta se encuentra mediada por su receptor TCR, que lleva a una expresión reducida del gen codificador de la interleuquina 2, después de la activación con antígenos comunes (como las toxinas del tétanos, *Escherichia coli*, o las enterotoxinas de los estafilococos). Las células de los linfocitos T periféricos no parecen ser capaces de producir y liberar

* Departamento de Medicina Clínica y Experimental, División de Enfermedades Infecciosas, Universidad "Alma Mater Studiorum" de Bolonia, Hospital S. Orsola-Malpighi, Bolonia, Italia.



eficientemente al segundo mensajero llamado inositol 1,4,5 trifosfato (ITP) después de la estimulación con antígenos, aun cuando esto no constituye una deficiencia completa, tal como fue evaluado demostrando la liberación de ITP después de la estimulación con fitohemoaglutinina.¹ En forma simultánea, otros estudios confirmaron que las actividades de captura, procesamiento y presentación de los antígenos en asociación con las moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) realizadas por los monocitos y los linfocitos B de la sangre periférica permanecen normales, y no se encontraron alteraciones estructurales cuando se evaluaron las mismas moléculas del CPH-II expresadas por estos pacientes.²

RESPUESTAS INMUNITARIAS A LA IVC

Mientras que la mayoría de los pacientes con IVC son propensos a sufrir frecuentes infecciones del tracto respiratorio inferior (causadas en su mayoría por bacterias encapsuladas), de acuerdo con algunos autores, en varios individuos la aparición de neumonía bacteriana y bronquiectasia reincidentes o recurrentes parece ser, de alguna manera, una circunstancia poco frecuente, sin importar la hipogammaglobulemia subyacente y severa. Estos autores demostraron que existen bajos niveles de anticuerpos IgM que se dirigen contra los antígenos de los polisacáridos de los neumococos y un reducido número de linfocitos B de memoria en los pacientes con IVC, al igual que frecuentes complicaciones bacterianas, en tanto que estos parámetros inmunológicos son normales o elevados en el grupo de pacientes con IVC que no sufren de estas formas de infecciones: Por lo tanto, estos autores postularon que la pérdida de los linfocitos B de memoria puede estar relacionada con una frecuencia elevada de infecciones bacterianas de las vías respiratorias inferiores.³

VACUNAS

VIRUS/BACTERIAS VIVOS

Cuando enfocamos nuestra atención en las prácticas de inmunización activa, las vacunas obtenidas mediante virus o bacterias vivos atenuados están a menudo contraindicadas cuando la IVC es de cuidado, debido al elevado riesgo de infecciones o complicaciones severas causadas por la misma cepa bacteriana en un huésped profundamente inmunocomprometido. Se debería prestar mucha atención al número proporcionalmente elevado de casos de parálisis poliomielítica (VAPP) asociados con la administración de vacunas vivas y atenuadas, cuando los pacientes

hipogammaglobulinémicos recibieron la vacuna oral atenuada del virus antipolio (VOP). En el huésped inmunocompetente, la vacuna VOP lleva a una infección intestinal subclínica del poliovirus que se recupera espontáneamente dentro de las 4 a 8 semanas (cuando el virus de la vacuna se puede recuperar aun en las evacuaciones o deposiciones); en tanto que la presencia de una severa deficiencia inmunitaria de anticuerpos humorales (que es esencial para el control de los poliovirus, que son parte de la familia de los enterovirus), tanto la infección entérica como la excreción fecal de partículas de virus provenientes de la vacuna pueden durar por un tiempo muy prolongado, hasta 10 a 20 años.^{4,5} Como consecuencia, el huésped inmunocomprometido (y especialmente aquéllos con una inmunodeficiencia congénita como la IVC) posee un riesgo sumamente elevado (más de 3,000 veces) de desarrollar una VAPP después de la vacunación con VOP en comparación con la población en general, dado que la prolongada persistencia intestinal de los poliovirus de la vacuna puede sustentar mutaciones de largo plazo que conducen a una virulencia significativamente incrementada,⁵ que incluye a la neurológica. La vacunación oral antipoliomielítica (VOP) está, por lo consiguiente, contraindicada en aquellos pacientes con IVC, y también en sus familias, hermanos, medios hermanos, y relaciones, debido al creciente riesgo de tener cierto contacto con los poliovirus vivos-atenuados.⁵⁻⁷ Sin embargo, dado que la vacunación antipoliomielítica se practica generalmente durante los primeros meses de vida, mientras que el diagnóstico de IVC se puede establecer más tarde en la vida, existe cierto riesgo sustancial de que algunos niños reciban la vacuna VOP antes de que se reconozca y se diagnostique su síndrome de inmunodeficiencia. En el mismo momento, una infección eventual, intestinal y crónica de poliovirus con una elevada eliminación viral que ocurra en aquellos pacientes que sufren de alguna forma de inmunodeficiencia lleva a un riesgo creciente de circulación viral en la población en general, y sienta también algunas preguntas sin resolver cuando los programas de erradicación planificados por medio de las organizaciones de salud pública y los procedimientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se toman en consideración, al igual que el posible recurso de la vacuna de la polio muerta e inactivada cuando se realiza un diagnóstico de IVC.^{4,5,8}

VIRUS/BACTERIAS INACTIVADOS

Con respecto a las vacunas obtenidas por medio de virus y bacterias inactivados, o vacunas generadas por antígenos o subunidades virales o bacterianas, o

también anatoxinas, si bien su inmunogenicidad puede ser más baja que la de la población en general, su administración se recomienda a personas que conviven con la IVC, dado que son ciertamente seguras, y se espera que induzcan una respuesta inmunitaria protectora, cuando se encuentra presente una respuesta residual de los anticuerpos, y existen otros mecanismos confiables de activación inmunitaria.

INFLUENZA

La eficacia de las vacunas inactivadas o desactivadas está generalmente atenuada en pacientes con IVC, aunque la evidencia bibliográfica dirigida a evaluar la respuesta inmunitaria después de la vacunación en estos individuos es escasa. Sin embargo, algunos autores destacan que se puede encontrar una respuesta que no es despreciable, por lo tanto los procedimientos de vacunación son de alguna manera útiles. Con respecto a la vacunación contra el virus de la influenza, si bien hay una muy limitada información en la bibliografía hasta el presente, y se han dado recomendaciones muy controvertidas,⁹ muchos individuos afectados por la IVC pueden desarrollar una efectiva y específica inmunidad mediada por las células, lo que les puede conferir protección contra la influenza. En consecuencia, si bien se espera que la producción de anticuerpos sea baja en estos pacientes, una vacunación anti-influenza que se base en vacunas inactivadas o subunidades de ellas, debería recomendarse a pacientes con IVC, al menos cuando las contraindicaciones específicas son de cuidado.¹⁰

NEUMOCOCOS

Además de esto, otros autores observaron que ciertas vacunaciones inactivadas mantienen una significativa eficacia también en pacientes hipogammaglobulinémicos. En un estudio que se practicó sobre 52 pacientes pediátricos y adultos que sufrían de deficiencia de IgA con recurrentes superinfecciones de las vías respiratorias, la respuesta a la vacuna de antineumococos de polisacáridos estuvo relacionada con niveles en suero de anticuerpos de la clase de IgG2. Entre los pacientes con deficiencia de IgA que mostraron antecedentes genéticos que incluían por lo menos un alelo HLA-B8, hubo una respuesta a la vacuna significativamente más grande cuando se la comparó con otros pacientes deficientes en IgA con antecedentes genéticos diferentes, mientras que no se encontró relación alguna entre el historial personal de las complicaciones infecciosas recurrentes o reincidentes y la respuesta a la vacuna contra los neumococos.¹¹

HEMÓFILOS

Otra investigación evaluó la respuesta a la vacuna polisacárida contra *Haemophilus influenzae* tipo B conjugada con la antitoxina del tétanos, entre 21 pacientes adultos con deficiencia en la subclase IgG. En esta serie de casos, la mayoría de los individuos mostraron una respuesta de anticuerpos a esta última vacuna, de manera similar a los individuos adultos y sanos de los controles, y también demostró una actividad bactericida normal asociada con los niveles de anticuerpos en suero posteriores a la inmunización contra el antígeno del polisacárido de la cápsula bacteriana. No se encontró correlación alguna entre la diferencia de una subclase específica del anticuerpo IgG y el curso clínico, de modo que el análisis de la respuesta general de los anticuerpos después de la inmunización contra *H. influenzae* en este subgrupo especial de pacientes no parece ser predictivo de la aparición u ocurrencia de la enfermedad en el largo plazo, con respecto al desarrollo de infecciones bacterianas. Por lo tanto, este último estudio demostró que solamente los pacientes con deficiencia de la subclase IgG presentan una respuesta anormal de los anticuerpos contra el antígeno de los polisacáridos y proteínas de la vacuna contra *H. influenzae* tipo B, en tanto que otros individuos pueden desarrollar una protección inmunitaria efectiva.¹² Un estudio realizado sobre pacientes con IVC, y al mismo tiempo una deficiencia del anticuerpo IgA o el síndrome de Wiskott-Aldrich, que fueron sometidos a una vacunación con el polisacárido anti-*H. influenzae* tipo B ya fuera combinado o no con la anatoxina tetánica, indicó que se alcanzaron niveles protectores de anticuerpos en el suero en la mayoría de los pacientes tratados. En detalle, la respuesta de los anticuerpos más satisfactoria se alcanzó después de la administración de dos dosis del polisacárido combinado con la vacuna dentro de un mes, lo que demuestra de este modo que el uso conjugado de la vacunación anti-*H. influenzae* tipo B puede ser efectivo para prevenir infecciones invasivas que se producen por medio de este patógeno bacteriano (es decir, otitis-mastoiditis severa, neumonía, y meningitis), inclusive en pacientes hipogammaglobulinémicos.¹³

CONCLUSIONES

En conclusión, aunque las escasas evidencias bibliográficas con respecto a la eficacia de las vacunas inactivadas en pacientes con IVC no son suficientes para establecer recomendaciones generales, y si bien la respuesta posterior a la inmunización se encuentra por lo general mitigada en



comparación con la de la población sana, sin embargo, las investigaciones publicadas disponibles demuestran que en ciertos casos se conserva una respuesta significativa, dado que los mecanismos patogénicos que subyacen a la deficiencia de inmunoglobulina durante la IVC incluyen un amplio espectro de causas y grados de severidad, reflejando por cierto el espectro variable y heterogéneo de la presentación de las enfermedades. En consecuencia, la inmunización con vacunas de subunidades inactivadas parece ser factible ser recomendada en estos pacientes, y las vacunas de polisacáridos conjugadas parecerían ser capaces de producir una suficiente inmunidad, por medio de los anticuerpos o las células, contra estas enfermedades potencialmente amenazantes de la vida en un porcentaje no despreciable de pacientes que sufren de IVC.

Se esperan ansiosamente posteriores y adicionales estudios en este campo, para planificar futuras estrategias de inmunización en el subgrupo de pacientes con inmunodeficiencias relacionadas con los anticuerpos, como en el caso de la IVC y los desórdenes relacionados con ella.

REFERENCIAS

1. Fischer MB, Wolf HM, Hauber I et al. Activation via the antigen receptor is impaired in T cells, but not in B cells from patients with common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol* 1996; 26: 231-237.
2. Thon V, Eggenbauer H, Wolf HM et al. Antigen presentation by common variable immunodeficiency (CVID) B cells and monocytes is unimpaired. *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 1-8.
3. Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 412-417.
4. MacLennan C, Dunn G, Huisson AP et al. Failure to clear persistent vaccine-derived neurovirulent Poliovirus infection in an immunodeficient man. *Lancet* 2004; 363: 1509-1513.
5. Yang CF, Chen NY, Jorba J et al. Intratypic recombination among lineages of type 1 vaccine-derived Poliovirus emerging during chronic infection of an immunodeficient patient. *J Virol* 2005; 79: 12623-12634.
6. Sutter RW, Prevots R. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect Med* 1994; 11: 426-438.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated Poliovirus vaccine followed by oral Poliovirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *Morbidity Mortal Weekly Report* 1997; 46: 1-25.
8. Kew OM, Sutter RW, Nottay BK et al. Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived Poliovirus in an immunodeficient patient. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2893-2899.
9. Sewell WA. CCVID patients may not respond to Influenza immunization. *Clin Immunol* 2005; 114: 210.
10. Junker AK, Bonilla FA, Sullivan KE. How to feel the flu. *Clin Immunol* 2004; 112: 219-220.
11. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* 2004; 111: 93-97.
12. Avanzini MA, Bjorkander J, Soderstrom R et al. Qualitative and quantitative analyses of the antibody response elicited by *Haemophilus influenzae* type B capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugates in adults in IgG subclass deficiencies and frequent infections. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 54-58.
13. Barra A, Bremard-Oury C, Bajart A, Griscelli C, Fritzell B, Preud'homme JL. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type N capsular polysaccharide and its tetanus toxoid conjugate in patients with recurrent infections or humoral immunodeficiency. *Int J Clin Lab Res* 1992; 21: 231-234.

Dirección para correspondencia:
Dr. Roberto Manfredi,
Profesor Asociado a la División de
Enfermedades Infecciosas.
Universidad de Bolonia
S. Orsola Hospital
Via Massarenti 11-I-40138 Bolonia, Italia
Teléfono: +39-051-6363355
Tel. y fax: +39-051-343500
E-mail: Roberto.manfredi@unibo.it