Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Arch Argent Pediatr. 2025;e202410632

Desafíos en la evaluación de pacientes con errores innatos de la inmunidad ante la implementación de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente

Challenges in the evaluation of patients with inborn errors of immunity following the implementation of the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine

Diana Cabanillas[1], María N. Tahuil[1], Carolina Bouso[1], Astrid Schellnast Faure[1], Gabriela Belardinelli[1], Laura Del Pino[1], Celeste Ballester[1], Ileana Moreira[1], Laura Sasia[1], Elma Nievas[1], Lucía Tarquini[1], Luz Martin[1], Lucía Caputi[1], Denise Menard[1], Agostina Llarens[1], Lucía Peirano[1], Luciano Urdinez[1], Ignacio Uriarte[1], Daniela Di Giovanni[1], Andrea Gómez Raccio[1], Victor Skrie[1], Miguel Galicchio[1], Julio C. Orellana[1], Lorena Regairaz[1], Diana Liberatore[1], Mariana Villa[1]

RESUMEN

La introducción de la vacuna antineumocócica conjugada de 20 serotipos (VCN20) en Argentina es una oportunidad para optimizar la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva. Sin embargo, esta nueva vacuna plantea desafíos en el diagnóstico de la falla de respuesta a polisacáridos (FRPS), un error innato de la inmunidad perteneciente al grupo de deficiencias de anticuerpos. La FRPS se caracteriza por una respuesta inadecuada a los antígenos polisacáridos contenidos en la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VPN23). La discontinuación de la VPN23 y la introducción de la VCN20 dificultan la evaluación de la respuesta a los polisacáridos, ya que la VCN20 induce una respuesta inmunitaria T-dependiente.

Este documento revisa los criterios diagnósticos actuales de FRPS y las limitaciones de las herramientas diagnósticas disponibles. Se discuten alternativas para la medición de anticuerpos polisacáridos y se plantea la necesidad de disponer de VPN23 para un grupo determinado de pacientes.

Palabras clave: *inmunidad innata; enfermedades del sistema inmune; vacunas neumocócicas;* Streptococcus pneumoniae.

ABSTRACT

The advent of the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in Argentina is a tool to optimize the prevention of invasive pneumococcal disease. Nonetheless, this new vaccine has complicated the diagnosis of selective antibody deficiency (SAD), an inborn error of immunity characterized by an inadequate response to the polysaccharide antigens present in the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). The withdrawal of PPSV23 and the introduction of PCV20 hinder the evaluation of polysaccharide responses, given that PCV20 induces a T-dependent immune response. This review examines the current diagnostic criteria for SAD and the limitations of available diagnostic tests in the context of these vaccine changes. Alternative strategies for measuring polysaccharide antibodies are discussed, and the need to maintain PPSV23 availability for a specific patient cohort is emphasized.

Keywords*: innate immunity; immune system diseases; pneumococcal vaccines*; Streptococcus pneumonia.

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10632

Cómo citar: Cabanillas D, Tahuil MN, Bouso C, Schellnast Faure A, Bellardinelli G, Del Pino L, et al. Desafíos en la evaluación de pacientes con errores innatos de la inmunidad ante la implementación de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente. *Arch Argent Pediatr.* 2025;e202410632. Primero en Internet 15-MAY-2025.

[1] Grupo de Trabajo en Inmunología, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para *Diana Cabanillas: cabanillasdiana@gmail.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 28-12-2024*
Aceptado*: 18-3-2025*

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.
Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original.
No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.
Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es una bacteria extracelular capsulada considerada comensal ubicua del tracto respiratorio superior. Sin embargo, puede producir enfermedad localizada (otitis, neumonía) o enfermedad neumocócica invasiva (ENI).[1]

La incidencia de la infección por *S. pneumoniae* tiene una curva pronunciada en forma de U respecto a la edad, con mayor incidencia en lactantes y ancianos. Este patrón demuestra que la respuesta inmunitaria frente a *S. pneumoniae* mejora en los niños a medida que madura el sistema inmune y luego disminuye en ancianos debido a la inmunosenescencia.[1]

Existen actualmente dos tipos de vacuna para la prevención de enfermedad invasiva por neumococo: vacunas conjugadas y vacuna polisacárida. Esta última solo está indicada para su administración en mayores de 2 años.[2]

En 2011 Argentina incorporó al calendario nacional la vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (VCN13) en la población pediátrica. En 2017 se aprobó la vacunación en adultos mayores y personas con factores de riesgo con un esquema secuencial que incluye la VCN13 seguida de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VPN23).[3]

En julio de 2023, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó el uso de la vacuna antineumocócica conjugada 20 valente (VCN20) en niños a partir de las 6 semanas de vida, en adultos mayores y en personas con factores de riesgo reemplazando la vacunación secuencial. Esto lograría coberturas sobre el 95 % de los serotipos circulantes productores de ENI.[2,3]

En abril de 2024, se publicaron los lineamientos técnicos de la estrategia nacional para la incorporación de la VCN20, en la población de mayores de 5 años con factores de riesgo (*Tabla 1*) y para las personas mayores de 65 años.[3]

La vacunación con VPN23 en pacientes con errores innatos de la inmunidad (EII) cumple un doble rol: protección contra ENI y diagnóstico de falla de respuesta de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos (FRPS).[4]

La introducción de la VCN20 nos propone un desafío respecto al diagnóstico de esta entidad.

El objetivo de este artículo es revisar los criterios diagnósticos de FRPS y las herramientas para su evaluación, en el contexto de implementación de la VCN20 y discontinuación de la VPN23 en Argentina.

RESPUESTA INMUNE NORMAL FRENTE A NEUMOCOCO

La defensa del huésped frente al *S. pneumoniae* involucra mecanismos de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa.[2] La respuesta innata, primera línea de defensa contra la infección neumocócica, incluye células caliciformes que producen moco y epiteliales ciliadas que trabajan simultáneamente con el moco para eliminar los patógenos. Además, estas células secretan citocinas y quimiocinas, pudiendo destruir directamente el neumococo mediante la secreción de péptidos antimicrobianos.[5,6]

Si estas barreras son superadas, se activan otros mecanismos de la inmunidad innata, como la acción de los neutrófilos, de los macrófagos y del sistema de complemento.[5]

Conjuntamente, las células presentadoras de antígeno se trasladarán del sitio de infección al ganglio linfático más cercano activando la inmunidad adaptativa, compuesta por linfocitos T (LT), linfocitos B (LB) que producen anticuerpos contra polisacáridos y contra antígenos proteicos.[7] Dado que *S. pneumoniae* contiene antígenos multivalentes (polisacáridos) en su cápsula, requiere además de la activación de una respuesta adaptativa independiente de LT, mediada por LB de la zona marginal del bazo y LB1 de mucosas. Esta respuesta T-independiente se desarrolla entre los 2 y los 4 años de vida.[5]

Tabla 1. Población de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (ENI)

Inmunodeficiencias primarias
Inmunocompromiso por medicación
Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Asplenia funcional o anatómica
Implante coclear
Fístula de líquido cefalorraquídeo
Patologías crónicas: cardiopatía, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática, diabetes mellitus, alcoholismo, tabaquismo

FALLA DE RESPUESTA A POLISACÁRIDOS

Los EII comprenden un grupo diverso de defectos del sistema inmune que generalmente implican un aumento de susceptibilidad a infecciones. De acuerdo a la clasificación IUIS (del inglés: *International Union of Immunological Societies*, Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas) del 2022, los EII se clasifican en 10 grupos diferentes, de los cuales las deficiencias primarias de anticuerpos (PAD, del inglés: *primary antibody deficiencies*) son los EII más comunes.[8] De acuerdo al compromiso en la síntesis de anticuerpos, la vacunación en las diferentes PAD puede tener un rol terapéutico, diagnóstico y/o pronóstico.[9,10]

La falla de respuesta de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos (FRPS) es una PAD definida por la inadecuada respuesta del sistema inmunológico frente a antígenos polisacáridos como los contenidos en la VPN23, que ocurre en personas mayores de 2 años de vida y se presenta con infecciones sinopulmonares recurrentes. Este defecto puede presentarse aislado o como parte de otras inmunodeficiencias primarias o secundarias.[4]

La medición de anticuerpos IgG antineumococo, tanto a nivel global como serotipo específico, es una herramienta diagnóstica esencial para evaluar la respuesta humoral a los polisacáridos.

La prueba diagnóstica por excelencia para esta entidad es la de inmunoadsorción enzimática (ELISA) de tercera generación o tecnología multiplex Luminex® para IgG específica de serotipos.[11,12] Un nivel protector de anticuerpos se define como ≥1,3 µg/mL para cada serotipo; un criterio de referencia es el logro de niveles protectores en al menos el 50-70 % de los serotipos vacunales.[12,13]

En Argentina se dispone de una prueba ELISA que mide IgG antineumococo global. Se consideran protectores títulos de anticuerpos antineumococo superiores a 113 mg/L medidos entre 4 y 6 semanas luego de aplicada la vacuna polisacárida. Valores menores de 30 mg/L son categorizados como respuesta ausente, mientras que títulos intermedios (entre 30 y 113 mg/L) ameritarían medir anticuerpos específicos contra los diferentes serotipos. Se propone la titulación en el tiempo cuando la respuesta inicial es aceptable, pero persisten las infecciones.[14]

Los pacientes afectados se benefician con la indicación oportuna de tratamiento, que tiene como objetivo disminuir el número y la gravedad de las infecciones para mejorar la calidad de vida y prevenir complicaciones, como la pérdida auditiva o las bronquiectasias. Las opciones recomendadas en la actualidad incluyen el uso profiláctico de antibióticos y, en algunos casos, la administración de gammaglobulina en dosis sustitutiva.[4]

La incorporación de la vacuna VCN20 obstaculiza el diagnóstico de la FRPS por los métodos antes mencionados, al estimular el sistema inmune con prácticamente los mismos serotipos que la vacuna polisacárida, pero por vía T-dependiente (*Tabla 2*). A esto se suma la discontinuación de la provisión de VPN23, especialmente en vacunatorios públicos. En este escenario, la respuesta del sistema inmune frente a antígenos polisacáridos (producción de anticuerpos por la vía T-independiente) ya no se podría medir de la forma tradicional, lo que nos desafía a buscar nuevas herramientas para el diagnóstico de FRPS y a replantearnos los criterios para indicar tratamiento en este grupo de pacientes.

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS PARA FRPS DISPONIBLES EN ARGENTINA

Otros estudios que se solicitan a los pacientes en quienes se sospecha PAD o FRPS y apoyan el diagnóstico, pero no son de utilidad para confirmar esta entidad, son los siguientes:

- **Isohemaglutininas:** son anticuerpos naturales dirigidos contra antígenos del grupo ABO; permiten estimar la capacidad funcional de las células B para producir anticuerpos

Tabla 2. Serotipos incluidos en las vacunas contra neumococo disponibles en Argentina

Vacunas antineumocócicas	Serotipos incluidos
13 serotipos (VCN13) *Prevenar 13*®	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
20 serotipos (VCN20) *Prevenar 20*®	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, **8**, 9V, **10A**, **11A**, **12F**, 14, **15B**, 18C, 19A, 19F, **22F**, 23F, **33F**
Pneumovax23® (VPN23)	1, **2**, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, **9N,** 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, **17F**, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F

naturales contra antígenos polisacáridos. Los anticuerpos naturales (IgM e IgG) son producidos en ausencia de estimulación antigénica previa por los linfocitos B1. El título normal es mayor a 1/8. Como limitante, debemos considerar que carecen de utilidad en pacientes grupo AB.

- **Subclases de IgG:** la IgG es un anticuerpo neutralizante, activador de respuestas inflamatorias. Existen cuatro subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.[15] La deficiencia de subclases de IgG, definida como niveles por debajo del percentil 5 en una o más subclases, puede ser asintomática. Sin embargo, adquiere relevancia clínica cuando se asocia con infecciones recurrentes y un defecto en la respuesta de anticuerpos, especialmente en niños mayores de 5 años. La FRPS puede asociar deficiencia de IgG2 y/o IgG4.[16]
- **Subpoblaciones de LB:** su estudio permite reconocer distintos estadios evolutivos del LB a través de moléculas específicas de superficie (CD, del inglés: *cluster of differentiation*) por citometría de flujo.[15] Si bien es un método valioso para detectar defectos en la funcionalidad del LB, y seguir su comportamiento en el tiempo, no permite la identificación de pacientes con FRPS.

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS PARA FRPS UTILIZADAS A NIVEL INTERNACIONAL

Dentro de las herramientas diagnósticas alternativas para medir la respuesta frente a antígenos polisacáridos, se encuentra la medición de anticuerpos en respuesta a la estimulación con vacuna *Salmonella typhi* (Typhim Vi®). Esta es una vacuna polisacárida pura, parenteral, para mayores de 2 años con esquema de una dosis. Ha mostrado una seroconversión 4 semanas después de la aplicación y sus anticuerpos permanecen durante 2-3 años. En diferentes países, se ha estudiado, con resultados alentadores, el valor diagnóstico de la medición de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) frente al antígeno Vi de *Salmonella typhi* para detectar inmunodeficiencias humorales. El uso de gammaglobulina como tratamiento de pacientes inmunodeficientes no afectó la mediana de respuesta, mostrando beneficios comparativos con los de las vacunas frente a neumococo. En Estados Unidos y en España (donde *Salmonella typhi* no es endémica), han medido el aumento de títulos de anticuerpos posterior a la inmunización. En España, se encontró una discrepancia en la comparación entre los valores de anticuerpos antineumocócicos y antisalmonella por lo que concluyen que los anticuerpos antisalmonella pueden utilizarse de forma complementaria. Los estudios también pudieron ser extrapolados a población pediátrica, particularmente en aquellos pacientes en quienes la determinación de anticuerpos serotipo específicos contra neumococo es inaccesible.[17-19] La vacunación con Typhim Vi aparece como una alternativa adecuada para evaluar la respuesta inmune de pacientes con sospecha de EII.

La principal dificultad para la implementación de este método es que la vacuna no está incorporada al calendario nacional, y que no tendría indicación más allá de la evaluación del sistema inmune.

COMENTARIOS FINALES

La vacuna antineumocócica conjugada 20 valente (VCN20) es una vacuna que amplía el rango de cobertura de serotipos específicos para *Streptococcus pneumoniae*, disminuye las probabilidades de infecciones asociadas a dichos serotipos y es una estrategia superadora para prevenir ENI en la población general.

Sin embargo, su implementación y la discontinuidad de VPN23 en la Argentina trae aparejado un inconveniente para los pacientes con EII. La evaluación de la respuesta polisacárida independiente de LT, en pacientes con inmunoglobulinas normales e infecciones recurrentes, resulta en este contexto un desafío. La imposibilidad de evaluar esta respuesta conlleva la ausencia de diagnóstico en este grupo de pacientes y la consecuente imposibilidad de implementar un tratamiento adecuado, deteriorando su condición de salud con alto impacto en la calidad de vida del paciente y su familia.

Para arribar al diagnóstico de FRPS, se necesitarán nuevas herramientas, aún no disponibles en Argentina, y una redefinición de los criterios que se adapten a la nueva situación local.

La posibilidad de tener acceso a vacuna VPN23 para un grupo acotado de pacientes con infecciones recurrentes e inmunoglobulinas normales sería indispensable para el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de FRPS, garantizando además la cobertura antineumocócica en niños entre 2 y 5 años, para quienes aún en la Argentina no se ha reglamentado la administración de VCN20. ■

Afiliaciones

Los autores del presente documento pertenecen a las siguientes instituciones:

Unidad de Inmunología, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata (DC, ASF, LT, LR); Unidad de Inmunología Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán (MNT); Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes, Santiago, Chile (CB); Clínica Bazterrica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GB); División Alergia e Inmunología, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba (LDP, LM, VCS,JCO); Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza (MCB); Servicio de Inmunología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (LC, IM, AGR, DDG); Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba (LS); Hospital Pediátrico Alexander Fleming, Mendoza (EN); Departamento Materno-Infantil, Hospital General de Agudos J. M. Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (VM); Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital El Cruce, Florencio Varela (AL, LP); Consultorio de Inmunología, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (LU); Unidad de Inmunología, Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil Don Victorio Tetamanti, Mar del Plata (IU); Unidad de Inmunología, Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario (MG); Sección de Inmunología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (DL); Servicio de Inmunología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (MV).

REFERENCIAS

1. Ramos-Sevillano E, Ercoli G, Brown JS. Mechanisms of Naturally Acquired Immunity to Streptococcus pneumoniae. *Front Immunol*. 2019;10:358.
2. Bonvehí P, Ceballos A, Mónaco M, Nacinovich F, Rozenek M, Stecher D, et al. Recomendación Vacunación contra neumococo. Sociedad Argentina de Infectología, 2024. [Consulta: 31 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1755-recomendacion-de-vacunacion-contra-neumococo
3. Argentina. Ministerio de Salud. Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación Vacuna Antineumocócica Conjugada de 20 serotipos en mayores de 5 años. Abril 2024. [Consulta: 31 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento_tecnico_vcn20_2024_2342024.pdf
4. Cabanillas D, D'Alessandro V, Diez G, Regairaz L. Falla de respuesta anticorpórea frente a antígenos polisacáridos: serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(6):e247-51.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10ª ed. BArcelona: Elsevier; 2022.
6. Brooks LRK, Mias GI. Streptococcus pneumoniae's Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention. *Front Immunol*. 2018;9:1366.
7. Zhang Q, Bernatoniene J, Bagrade L, Paton JC, Mitchell TJ, Hammerschmidt S, et al. Regulation of production of mucosal antibody to pneumococcal protein antigens by T-cell-derived gamma interferon and interleukin-10 in children. *Infect Immun*. 2006;74(8):4735-43.
8. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507.
9. Tahuil MN, Bouso C, Llarens A, Urdinez L, Gómez Raccio A, Di Giovanni D, et al. Recomendaciones para la inmunización de pacientes con errores innatos de la inmunidad. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(3):e202310308.
10. Milito C, Soccodato V, Collalti G, Lanciarotta A, Bertozzi I, Rattazzi M, et al. Vaccination in PADs. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6):626.
11. Bucciol G, Schaballie H, Schrijvers R, Bosch B, Proesmans M, De Boeck K, et al. Defining Polysaccharide Antibody Deficiency: Measurement of Anti-Pneumococcal Antibodies and Anti-Salmonella typhi Antibodies in a Cohort of Patients with Recurrent Infections. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):105-13.
12. Garrido-Jareño M, Sahuquillo-Arce JM, Rodríguez-Vega H, Lloret-Sos C, Gil-Brusola A, López-Hontangas JL, et al. IgG antibody response to pneumococcal-conjugated vaccine (Prevenar®13) in children with immunodeficiency disorders. *Med Microbiol Immunol*. 2023;212(1):93-102.
13. Janssen LMA, Heron M, Murk JL, Leenders ACAP, Rijkers GT, de Vries E. Focusing on Good Responders to Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in General Hospital Patients Suspected for Immunodeficiency. A Decision Tree Based on the 23-Valent Pneumococcal IgG Assay. *Front Immunol*. 2019;10:2496.
14. Perez EE, Ballow M. Diagnosis and management of Specific Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(3):499-510.
15. Sanz I, Wei C, Jenks SA, Cashman KS, Tipton C, Woodruff MC, et al. Challenges and Opportunities for Consistent Classification of Human B Cell and Plasma Cell Populations. *Front Immunol*. 2019;10:2458.
16. Van der Burg M, Dalm VASH, Weemaes CMR. Isotypes defects. En: Sullivan KE, Stiehm ER, (eds). Stiehm's Immune Deficiencies Inborn Errors of Immunity. 2nd ed. London: Academic Press; 2020:523-36.
17. Sánchez-Ramón S, de Gracia J, García-Alonso AM, Rodríguez Molina JJ, Melero J, de Andrés A, et al. Multicenter study for the evaluation of the antibody response against salmonella typhi Vi vaccination (EMPATHY) for the diagnosis of Anti-polysaccharide antibody production deficiency in patients with primary immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2016;169:80-4.
18. Guevara-Hoyer K, Gil C, Parker AR, Williams LJ, Orte C, Rodríguez de la Peña A, et al. Measurement of Typhim Vi IgG as a Diagnostic Tool to Determine Anti-polysaccharide Antibody Production Deficiency in Children. *Front Immunol*. 2019;10:654.
19. Alonso-Larruga A, Barrios Y, Franco A, Suárez-Toste I, Rodríguez-Salazar MJ, Matheu V. Salmonella Typhi Vaccination Response as a Tool for the Stratification of Risk in Patients with Predominantly Antibody Deficiencies. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2423.