

Deficiencias Predominantemente de Anticuerpos con niveles normales de IgG en adultos con bronquiectasias no fibrosis quística o neumonía recurrente en Colombia

Antibody deficiencies with normal IgG in adults with Non-cystic fibrosis bronchiectasis or recurrent pneumonia: Cross-sectional study

Andres F Zea-Vera,¹  Mario Alejandro Chacón,¹  Beatriz Parra¹ 
andres.zea@correounivalle.edu.co

¹ Universidad del Valle, Escuela de Ciencias Básicas, Departamento de Microbiología, Grupo de investigación VIREM, Cali, Colombia



ACCESO ABIERTO

Citación: Zea-Vera AF, Chacón MA, Parra B. **Deficiencias Predominantemente de Anticuerpos con niveles normales de IgG en adultos con bronquiectasias no fibrosis quística o neumonía recurrente en Colombia.** Colomb Méd (Cali), 2022; 53(2):e2014832 <http://doi.org/10.25100/cm.v53i2.4832>

Recibido: 10 May 2021

Revisado: 25 Feb 2022

Aceptado: 05 May 2022

Publicado: 30 May 2022

Palabras clave:

Bronquiectasias, neumonía recurrente, predominantemente deficiencias de anticuerpos, deficiencia de la subclase igg2, deficiencia de anticuerpos específicos, anticuerpos anti-polisacáridos

Keywords:

Bronchiectasis, recurrent pneumonia, predominantly antibody deficiencies, igg2 subclass deficiency, specific antibody deficiency, anti-polysaccharides antibodies

Resumen

Antecedentes:

Los Errores Innatos de la Inmunidad principalmente las Deficiencias Predominantemente de anticuerpos con niveles normales de IgG no se conocen en adultos con enfermedades pulmonares como las bronquiectasias o la neumonía recurrente.

Objetivo:

Determinar las deficiencias de IgM, IgA y de subclase de IgG2 y la Deficiencia Específica de Anticuerpos (anticuerpos antineumocócicos de polisacáridos) en adultos con Bronquiectasias no Fibrosis Quística (BQnoFQ) o neumonía recurrente.

Métodos:

Estudio observacional prospectivo. Se reclutaron 110 pacientes consecutivos con BQnoFQ o neumonía recurrente en Cali, Colombia. Se midieron los niveles séricos de IgG, IgA, IgM e IgE, subclase IgG2 y anticuerpos anti-neumococo.

Resultados:

Se encontraron deficiencias de anticuerpos con niveles normales de IgG en el 10% de los sujetos; Cuatro casos con IgG2 baja, incluido 1 caso de deficiencia de IgG2 + IgA, 1 caso de ataxia-telangiectasia, 3 deficiencias de IgA (IgAD), 2 deficiencias selectiva de IgM (IgMD), 1 síndrome de Hiper-IgE (HIES-AR) y 1 deficiencia específica de anticuerpos. Ocho pacientes fueron diagnosticados con enfermedades relacionadas con la hipogammaglobulinemia IgG.

Conclusiones:

Las deficiencias predominantemente de anticuerpos con niveles normales de IgG son una etiología importante de BQnoFQ y neumonía recurrente en adultos. Los sujetos con bronquiectasias o neumonía recurrente requieren una evaluación exhaustiva de la respuesta inmune humoral y clínica.

Copyright: © 2022 Universidad del Valle



Conflicto de interés:
Ninguno

Financiación :

Este estudio fue patrocinado por Baxalta Colombia S.A.S., ahora parte del grupo de empresas Takeda, como una convocatoria de Investigación Iniciada por Investigadores (IIR-BXT-COL-001923/ IISR-2017-104214) y por la Universidad del Valle a través de una convocatoria interna para apoyar estudiantes de Maestría en 2019 (SICOP: 1864).

Autor de correspondencia:

Andres F Zea-Vera. E-mail: andres.zea@correounivalle.edu.co

Abstract

Background:

Inborn errors of immunity, mainly Predominantly Antibody deficiencies with normal IgG levels are unrecognized in adults with lung diseases such as bronchiectasis or recurrent pneumonia.

Objective:

To determine IgM, IgA, IgG2 subclass deficiencies, and Specific antibody deficiency (anti-pneumococcal polysaccharide antibodies) in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis or recurrent pneumonia.

Methods:

Cross-sectional study. Consecutive patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis or recurrent pneumonia were recruited in Cali, Colombia. IgG, IgA, IgM, and IgE, IgG2 subclass and IgG anti-pneumococcal serum levels were measured.

Results:

Among the 110 participants enrolled, Antibody deficiencies with normal serum IgG levels were found in 11(10%) cases. IgA deficiency (3 cases), IgM deficiency (2 cases) and IgG2 deficiency (2 cases) were the most frequent primary immunodeficiencies. In addition, IgG2+IgA deficiency, Ataxia-telangiectasia, Hyper-IgE syndrome and Specific Antibody Deficiency(anti-polysaccharides) were found in one case each.

Conclusions:

Predominantly antibody deficiencies with normal IgG levels are an important etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis and recurrent pneumonia in adults.

Contribución del estudio

1) ¿Por qué se realizó este estudio?

Las Deficiencias Predominantemente de Anticuerpos son las inmunodeficiencias primarias más frecuentes que afectan a los adultos. Las deficiencias de anticuerpos con niveles normales de IgG se han relacionado con neumonía recurrente y bronquiectasias. En Colombia no se ha evaluado la frecuencia de las deficiencias humorales en adultos.

2) ¿Cuáles fueron los resultados más relevantes del estudio?

Encontramos deficiencias de Anticuerpos con niveles normales de IgG en el 10% de los pacientes adultos evaluados. Aunque se desconocen las tasas de vacunación anti-neumocócica, se encontraron títulos de IgG anti-neumococo protectores en la mayoría de los pacientes.

3) ¿Qué aportan estos resultados

La evaluación inmunológica, incluidas las subclases de IgG, los niveles de IgA, IgM, IgE y los anticuerpos anti-polisacáridos, pueden contribuir a mejorar el diagnóstico y los resultados del tratamiento en pacientes adultos con bronquiectasias o neumonía recurrente.

Introducción

Las Deficiencias Predominantemente de Anticuerpos son las inmunodeficiencias primaria más frecuentes que afectan a los adultos. La presentación clínica de las deficiencias predominantes de anticuerpos es variable, pero la mayoría de los pacientes son susceptibles a infecciones recurrentes, autoinmunidad, inflamación, alergia o malignidad ¹. Aunque las deficiencias predominantemente de anticuerpos pueden manifestarse a cualquier edad, su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, en la mayoría de los casos su diagnóstico es tardío, contribuyendo al desarrollo de complicaciones ². El espectro de deficiencias de anticuerpos va desde formas graves como la agamaglobulinemia (ligada al cromosoma X o la autosómica recesiva) hasta condiciones menos graves como la deficiencia de anticuerpos específicos o las deficiencias de subclases de IgG^{3,4}. Aunque la deficiencia de subclases de IgG o deficiencia de anticuerpos específicos es una causa importante de complicaciones pulmonares, se desconoce su frecuencia en adultos.

Las deficiencias de anticuerpos con niveles normales de IgG están relacionadas con complicaciones infecciosas, no infecciosas y daño pulmonar. La respuesta de IgG contra *Streptococcus pneumoniae* es crucial para controlar y prevenir las complicaciones neumocócicas⁵. Los anticuerpos son esenciales para el control de infecciones por encapsulados, se sabe que las cápsulas bacterianas inhiben la fagocitosis mediada por macrófagos y células polimorfonucleares ⁶. La respuesta de anticuerpos deficiente contra los antígenos polisacáridos o la deficiencia de anticuerpos específicos aumenta la susceptibilidad a los patógenos encapsulados ⁷. Los adultos sanos vacunados con polisacárido neumocócico (vacuna de 23 serotipos) exhiben títulos de anticuerpos protectores contra al menos el 70 % de los serotipos ⁸. Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en sujetos con deficiencias humores se asocian con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad.

Las bronquiectasias se definen como la dilatación anormal y permanente de los bronquios. Nuestra investigación se centra en las bronquiectasias sin fibrosis quística. La etiología de las bronquiectasias incluye secuelas de infecciones respiratorias, anomalías anatómicas, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedades inflamatorias, discinesia ciliar primaria e inmunodeficiencias primarias⁶. El diagnóstico tardío y el tratamiento inadecuado de los pacientes con deficiencias predominantes de anticuerpos conducen a daño pulmonar irreversible o incluso a la muerte por infecciones graves. Desafortunadamente, muchos pacientes con deficiencias predominantes de anticuerpos desarrollan bronquiectasias debido a un diagnóstico tardío⁹. Estudios previos ^{5,8} han demostrado que una proporción de pacientes con bronquiectasias pueden tener una variedad de trastornos de inmunodeficiencia, principalmente deficiencia de subclases de IgG y deficiencia de anticuerpos específicos contra antígenos polisacáridos. La neumonía recurrente se ha definido como al menos dos episodios de neumonía en 1 año o más de tres neumonías a lo largo de la vida, con resolución radiográfica entre episodios ⁴. Grandes series reportan que más del 50% de los sujetos con criterios de neumonía recurrente tienen bronquiectasias diseminadas ^{9,10}. Sin embargo, se desconoce la frecuencia real de las deficiencias predominantes de anticuerpos en sujetos adultos con neumonía recurrente.

Las Deficiencias Predominantemente de Anticuerpos son una realidad desatendida en Colombia y se desconoce su frecuencia ¹¹. La caracterización inmunológica de adultos con bronquiectasias o neumonía recurrente permitiera establecer estrategias terapéuticas específicas, mejorar la calidad de vida y disminuir la carga de la enfermedad. Este estudio tuvo como objetivo determinar la frecuencia de deficiencias de anticuerpos con niveles normales de IgG en adultos con bronquiectasias o neumonía recurrente.

Materiales y Metodos

Diseño del Estudio y Participantes

Este es un estudio transversal. Incluimos pacientes consecutivos con bronquiectasias sin fibrosis quística o neumonía recurrente que fueron remitidos por neumólogos, internistas o alergólogos de diferentes centros clínicos al Servicio de Inmunología Clínica de la Universidad del Valle (Cali, Colombia) del 2 de enero al 31 de diciembre de 2019 para ser incluidos en el estudio.

Se inscribieron los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión. Brevemente: ≥ 14 años y < 65 años con bronquiectasias en la tomografía computarizada (TC) de tórax y el síndrome clínico de bronquiectasias (tos, producción de esputo o infecciones respiratorias recurrentes) o con neumonía recurrente (al menos dos casos de neumonía en 1 año o más de tres casos de neumonía a lo largo de la vida, con resolución radiográfica entre episodios) y no los criterios de exclusión como incapacidad para dar consentimiento informado, bronquiectasias por fibrosis quística y bronquiectasias por tracción asociadas a enfermedad pulmonar intersticial u otro trastorno respiratorio, defectos inmunes adquiridos o inmunodeficiencias secundarias (leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH, inmunosupresión secundaria a fármacos). Los errores congénitos de la inmunidad se definieron según la normativa europea. Clasificación de la Sociedad de Inmunodeficiencia y criterios de diagnóstico¹². Los pacientes mayores de 65 años fueron excluidos del estudio debido a que la alta frecuencia de bronquiectasias en esta población está relacionada con la senescencia y no otras causas subyacentes.

Cuantificación de inmunoglobulinas (niveles séricos de IgG, IgA, IgM e IgE)

Se tomaron muestras de sangre para medir los niveles de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM e IgE) mediante nefelometría (Abbott, ARCHITEC c Systems, Alemania). La hipogammaglobulinemia (IgG) se definió como niveles séricos de IgG < 700 mg/dL (valor de referencia 700-1.600 mg/dL), este valor relativo “alto” pretende aumentar los posibles casos de inmunodeficiencia. Niveles de IgA < 70 mg/dL (valor de referencia 70-400 mg/dL) o niveles de IgM < 40 mg/dL (valor de referencia 40-230 mg/dL)¹³. La deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA) se definió como niveles séricos de IgA < 7 mg/dL en dos muestras separadas¹². La deficiencia de inmunoglobulinas se definió de acuerdo con la literatura¹⁴.

Cuantificación de subclases de IgG. La concentración de la subclase de IgG2 se determinó utilizando el método de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas utilizando el kit comercial (human IgG2 ELISA Invitrogen, THERMO FISHER, número de catálogo: BMS2093 -96 tests)¹⁵ en todos los sujetos. Los valores de ELISA de IgG2 inferiores a 175 mg/dL (ELISA) se confirmaron mediante nefelometría (SIEMENS, BN II System, Alemania). Además, los pacientes con IgA baja fueron evaluados mediante nefelometría para las subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4).

Niveles de IgG frente a *Streptococcus pneumoniae* (anticuerpos antineumocócicos 10 serotipos). Treinta sujetos con sospecha de deficiencia de anticuerpos específicos después de la evaluación de un inmunólogo clínico (por ejemplo, infección neumocócica invasiva, neumonía recurrente de causa desconocida) fueron evaluados mediante ELISA para anticuerpos antineumocócicos IgG¹⁶, independientemente de su estado de inmunización (sin vacunación, vacuna polisacárida o antineumocócica conjugada) utilizando un ELISA validado para Colombia¹⁷. Se seleccionaron diez serotipos de neumococo, incluidos tanto en vacunas conjugadas como de polisacáridos, los serotipos evaluados fueron: 1 (1), 3 (3), 4 (4), 5 (5), 14 (14), 23 (23F), 26 (6B), 51 (7F), 56 (18) y 68 (9V). Se consideró IgG antineumocócica positiva con ≥ 1.3 $\mu\text{g/mL}$ y protectora cuando los títulos de anticuerpos fueron positivos $> 70\%$ de los serotipos evaluados (7 de 10)⁸. Los sujetos con menos del 70% de serotipos positivos fueron vacunados con vacuna de polisacáridos (indicada por el médico de atención primaria).

Analisis estadístico

La información sociodemográfica, clínica y paraclínica de cada caso se extrajo de las historias clínicas proporcionadas por cada voluntario. El análisis de datos se realizó con SPSS versión 25 y paquetes estadísticos en R versión 3.5.2. Las variables continuas y categóricas se sometieron a un análisis exploratorio para determinar medidas de tendencia central, frecuencia y variabilidad. Debido a la naturaleza descriptiva de este estudio, la presentación de los datos se realiza en términos de frecuencias. Se compararon los anticuerpos antineumocócicos entre vacunados y no vacunados y se evaluaron sus diferencias estadísticas con la prueba de dos colas U de Mann-Whitney.

Ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Valle (código interno 057-016 del 2 de mayo de 2019 en Cali, Colombia). Se obtuvieron consentimientos informados por escrito o asentimientos para participar de todos los participantes y todos los participantes dieron su consentimiento para publicar los resultados.

Resultados

Se incluyeron 110 voluntarios con bronquiectasias sin fibrosis quística o neumonía recurrente o bronquiectasias sin fibrosis quística + neumonía recurrente. Como resultado, 8 voluntarios (7.3%) fueron diagnosticados con hipogammaglobulinemia IgG: Inmunodeficiencia Común Variable (6 casos), hipogammaglobulinemia IgG no especificada y Enfermedad Linfoproliferativa Ligada al X (un caso cada uno). Los 102 pacientes restantes fueron elegibles para evaluación, buscando predominantemente deficiencias de anticuerpos con IgG normal (Figura 1).

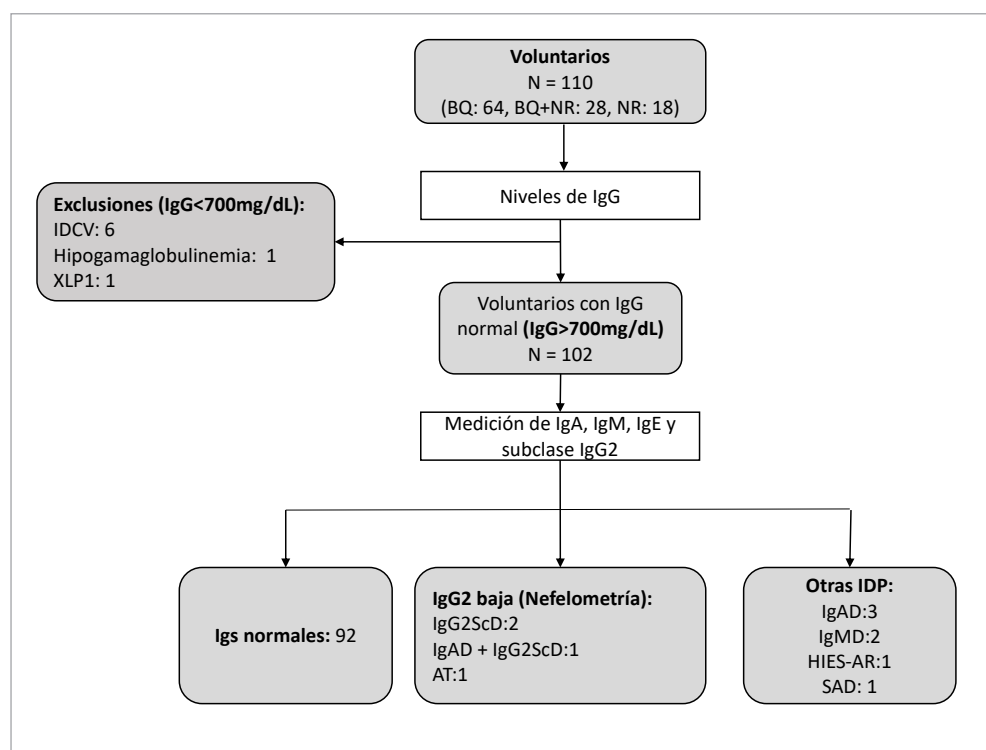


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes. NCFB, Bronquiectasias sin fibrosis quística, RP, Neumonía Recurrente; CVID, Inmunodeficiencia Común Variable; XLP1, enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X 1; Igs, Inmunoglobulinas; IgG2ScD, Deficiencia de Subclase IgG2; IgAD, deficiencia selectiva de IgA; IgMD, deficiencia selectiva de IgM; AT, Ataxia Telangiectasia; HIES-AR, Síndrome Hiper IgE Autosómico Recesivo; SAD, Deficiencia de Anticuerpos Específicos.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los participantes con bronquiectasias sin fibrosis quística o neumonía recurrente con niveles normales de IgG (N = 102).

Características	
Edad* (años)	48 (36 - 58)
Sexo, femenino n (%)	63 (61.7)
Bronquiectasias no fibrosis quística, n (%)	64 (62.7)
Neumonía recurrente, n (%)	15 (14.7)
Bronquiectasias no fibrosis quística + Neumonía recurrente, n (%)	23 (22.5)
Vacuna <i>S. pneumoniae</i> , n (%)	25 (24.5)
Etnicidad	
Mestizo, n (%)	73 (71.5)
Afro Colombiano, n (%)	24 (23.5)
Indígena, n (%)	4 (3.9)
Otros, n (%)	1 (0.9)
Escolaridad	
Primaria, n (%)	31 (30.3)
Bachillerato, n (%)	49 (48)
Universidad, n (%)	14 (13.7)
Ninguna, n (%)	8 (7.8)
IMC	
<18.5	17 (16.6)
≥18.5	85 (83.3)
Aislamiento del esputo	
<i>P. aeruginosa</i>	7 (6.8)
No <i>P. aeruginosa</i>	8 (7.8)
Negativo	27 (26.4)
Sin dato	60 (58.8)
Estatus fumador	
Nunca	38 (37.2)
Ex fumador	21 (20.5)
Fumador	7 (6.8)
Biomasa	36 (35.2)
Espirometría n (%)	60 (58.8)
BSI	
Leve	45 (51.7)
Moderado	23 (26.4)
Grave	19 (21.8)

* La edad se expresa en mediana (años) y rango intercuartílico. Abreviaturas de definición; IMC, Índice de Masa Corporal; BSI, Índice de Severidad de Bronquiectasias.

Las características demográficas y clínicas se muestran en la (Tabla 1). 102 pacientes, incluidas 63 mujeres y 39 hombres, mediana de edad de 48 años Rango intercuartílico (35-58), 64 casos (62.7 %) fueron diagnosticados con bronquiectasias sin fibrosis quística, 23 (22.5 %) casos con bronquiectasias sin fibrosis quística más neumonía recurrente y 15 pacientes (14.7%) neumonía recurrente. Además, 60 casos (58.8%) tenían espirometría. Solo 25 sujetos (24.5%) han recibido la vacuna antineumocócica a lo largo de su vida.

Los casos de deficiencias de anticuerpos con niveles normales de IgG se muestran en la (Tabla 2). La deficiencia de IgA selectiva (3 casos) fue la deficiencia de anticuerpos más frecuente con IgG normal seguida de la deficiencia de IgM (2 casos). La deficiencia de IgG2 (2 casos) y la deficiencia de IgG2+IgA se detectaron mediante ELISA. Todos los casos con IgG2 < 175 mg/dL fueron confirmados por nefelometría. Los niveles de IgG2 medidos por ELISA fueron altamente concordantes con la nefelometría (Figura 2).

Dos participantes (BQ054 y BQ102) tenían menos del 70 % de anticuerpos antineumocócicos protectores (Tabla 1S); ambos fueron vacunados con vacuna antineumocócica de polisacáridos sin cambios en los títulos antineumocócicos de IgG (datos no mostrados). BQ054 fue finalmente diagnosticado con ataxia-telangiectasia, y BQ102 cumplió con los criterios de Deficiencia de Anticuerpos Específicos ⁷.

Los anticuerpos antineumocócicos según el estado de vacunación se muestran en la Figura 3. Curiosamente, solo tres serotipos exhibieron una diferencia estadísticamente significativa entre sujetos vacunados y no vacunados: serotipos 4 ($p=0.0282$), serotipo 7F ($p=0.0357$) y serotipo 18C ($p=0.0437$).), desafortunadamente no fue posible determinar el tiempo desde la vacunación.

Tabla 2. Deficiencias predominantes de anticuerpos con niveles normales de IgG

Paciente	Edad (años)	Sexo	IgG2 mg/dL ELISA	IgG2 mg/dL (nefelometría)	IgG mg/dL	IgA mg/dL	IgM mg/dL	IgE UI/mL	BQ	Inmunodeficiencia
BQ007	34	F	154	124	1,030	3	97	0	Yes	IgAD with IgG2ScD
BQ013	14	F	171	164	2,547	1342	103	331	Yes	IgG2ScD
BQ023	29	F	122	77	1,028	113	65	473	Yes	IgG2ScD
BQ054	14	M	100	112	1,163	7	144	2	No	AT
BQ021	63	F	1,232	440	1,519	3	82	45	Yes	IgAD
BQ072	50	F	412	304	1,946	10	72	29	Yes	IgAD
BQ087	48	M	350	323	1,394	3	60	0	No	IgAD
BQ090	64	F	228	245	1,207	406	25	44	No	IgMD
BQ107	64	F	243	316	1,022	407	26	448	Yes	IgMD
BQ052	19	M	365	ND	2,626	102	34	2,001	Yes	HIES-AR
BQ102	14	M	323	ND	1,398	211	179	45	No	SAD

BQ, Bronquiectasias; IgG2ScD, Deficiencia de Subclase IgG2; IgAD, deficiencia selectiva de IgA; IgMD, deficiencia selectiva de IgM; AT, Ataxia Telangiectasia; HIES-AR, Síndrome Hiper IgE Autosómico Recesivo; SAD, Deficiencia de Anticuerpos Específicos; ND, sin datos.

Discusión

Las deficiencias predominantemente de anticuerpos son frecuentes en pacientes colombianos con bronquiectasias no fibrosis quística o neumonía recurrente. Se identificaron 19 casos (17.2%) de Errores Innatos de la Inmunidad. La medición de IgG, por si sola, pudo identificar 8 casos, lo que destaca la importancia de la evaluación de inmunoglobulinas absolutas en suero. Nuestro hallazgo es consistente con informes previos de frecuencia de inmunodeficiencias primarias en estas condiciones clínicas con frecuencias que van del 2% al 17%¹⁸⁻²⁰. En nuestro estudio, la frecuencia de Inmunodeficiencia Común Variable es ligeramente superior a la reportada en otras series con infecciones recurrentes de vías respiratorias superiores/inferiores^{14,21}. Por anterior, la medición de IgG debería ser obligatoria en todos los pacientes con bronquiectasias, como prueba de primera línea y debería ser un estándar, como se ha sugerido anteriormente²².

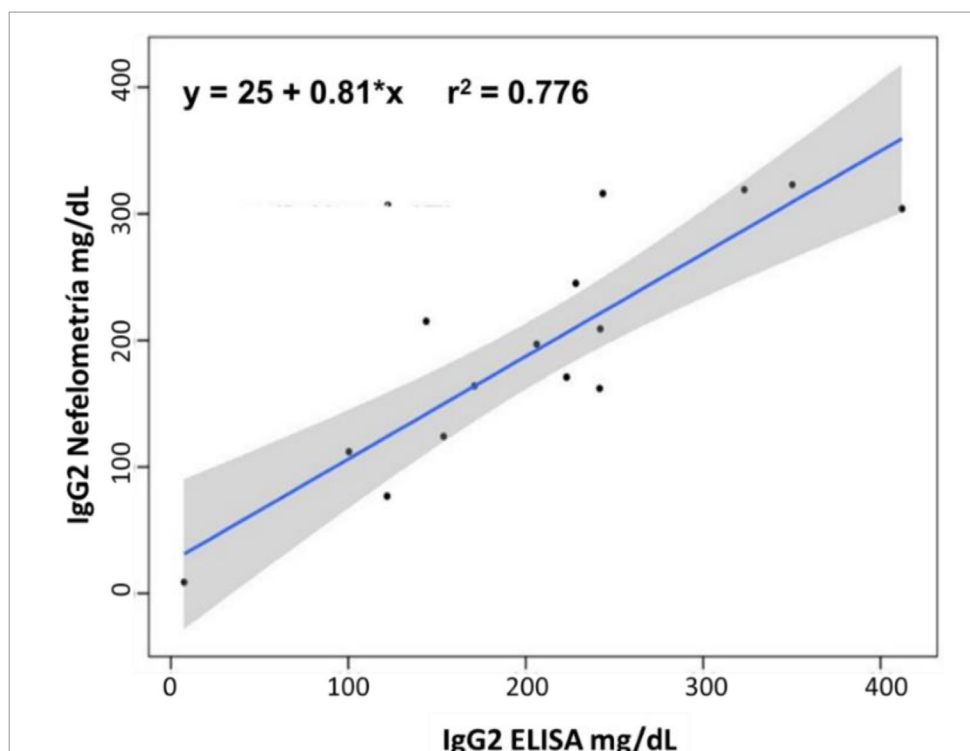


Figura 2. Niveles de IgG2 ELISA vs Nefelometría. Análisis de correlación $r^2 = 0.776$. Prueba no paramétrica, Kendall tau.

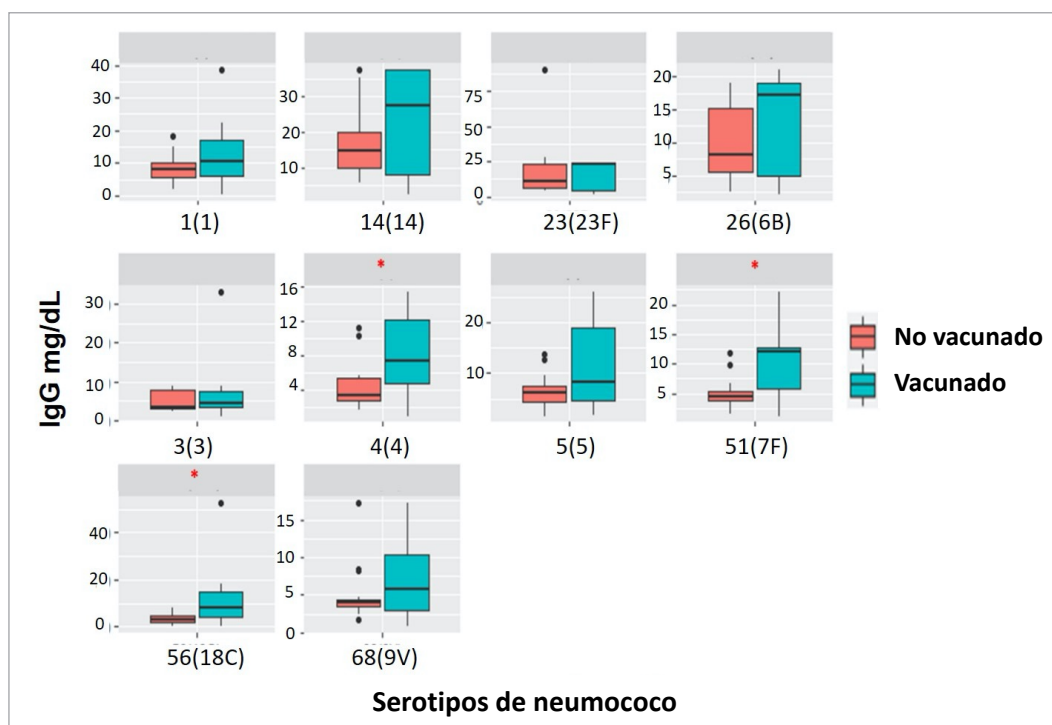


Figura 3. Títulos de IgG anti-neumococo. Vacunados vs no vacunados. Gráfico de caja y bigotes según los cuartiles 25, 50 y 75, de los niveles de IgG2 frente a diferentes serotipos neumocócicos discriminados según el estado de vacunación. La nomenclatura danesa se muestra entre paréntesis.

La subclases de IgG y el estudio completo de inmunoglobulinas (determinación de IgG, IgA, IgM e IgE) son estrategias útiles para abordar la etiología de las bronquiectasias y la neumonía recurrente en adultos. La evaluación de IgA, IgM e IgE en suero nos permite identificar otras deficiencias predominantes de anticuerpos con niveles normales de IgG que previamente no se habían reconocido en estos pacientes. La medición de las subclases IgG es una estrategia que se ha implementado en la evaluación de pacientes con antecedentes de infecciones crónicas²³. Se ha sugerido la evaluación de subclases de IgG como prueba de segunda línea en pacientes con infecciones recurrentes²⁴ y primera línea en casos de deficiencia de IgA²⁵. La medición de subclases de IgG2 por ELISA permitió el diagnóstico de cuatro deficiencias de IgG2, dos de ellas con deficiencia de IgA, un paciente actualmente recibe terapia de reemplazo con IgG humana y el otro tiene ataxia-telangiectasia.

La cuantificación de IgG2 mediante ELISA es un enfoque útil en entornos sin disponibilidad de cuantificación de nefelometría. Se observó una buena correlación de los niveles séricos de IgG2 entre ELISA y la nefelometría, tal como lo informaron previamente Adebajo et al.²⁶ y Aazami et al.²⁷. La técnica ELISA es ampliamente utilizada, versátil y sensible, pero requiere un tiempo de procesamiento más prolongado que la nefelometría. Por lo tanto, ELISA puede ser una valiosa alternativa a la nefelometría (si ésta no está disponible) para detectar muestras con niveles bajos de IgG2. Sin embargo, cuando sea posible y esté disponible, se deben medir todas las subclases de IgG. Recomendamos realizar los niveles de inmunoglobulina junto con las subclases de IgG como enfoque de primera línea.

Los adultos exhiben títulos de IgG anti-neumococo altos independientemente de su estado de inmunización. Se evaluaron anticuerpos IgG contra 10 serotipos de neumococo independientemente de su estado de inmunización (vacunados o no vacunados). Curiosamente, todos los sujetos evaluados (excepto dos casos) exhibieron anticuerpos antineumocócicos IgG positivos y protectores a pesar de las bajas tasas de vacunación, lo que sugiere una alta tasa de infección neumocócica durante la vida. Encontramos que 3

de los 10 serotipos evaluados: 4 (4), 51 (7F) y 56 (18C) presentaron títulos de anticuerpos significativamente más altos en los individuos vacunados sin diferencia estadística en los otros serotipos evaluados. Nuestros hallazgos sugieren una alta exposición neumocócica que se correlaciona con los serotipos más prevalentes en Colombia²⁸. Por lo tanto, mejorar la tasa de vacunación antineumocócica es obligatorio para los pacientes colombianos con bronquiectasias o neumonía recurrente.

Se requieren más estudios para determinar la frecuencia de deficiencia de anticuerpos específicos en adultos, incluyendo la evaluación de IgG específica antes y después de la vacunación. Nuestro estudio es un primer abordaje que muestra una alta frecuencia de respuestas positivas de anticuerpos específicos anti-neumococo en adultos. Hasta donde sabemos, esta es la primera evaluación sistemática de la respuesta humoral en una población colombiana con complicaciones respiratorias como bronquiectasias o neumonía recurrente.

Conclusiones

Nuestros resultados muestran que los errores de inmunidad congénita, especialmente las deficiencias predominantes de anticuerpos con niveles séricos normales de IgG como deficiencia de IgG2, deficiencia de IgA, deficiencia de IgM o hiper IgE, deben considerarse una causa subyacente de bronquiectasias y neumonía recurrente en adultos colombianos.

Referencias

1. Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, Workman S, Cant A. Advances in the care of primary immunodeficiencies (PIDs): from birth to adulthood. *J Clin Immunol*. 2017; 37(5): 452-60. doi:10.1007/s10875-017-0401-y
2. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14(S2): 61. doi: 10.1186/s13223-018-0290-5.
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1): 24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
4. Slade CA, Bosco JJ, Giang TB, Kruse E, Stirling RG, Cameron PU, et al. Delayed diagnosis and complications of predominantly antibody deficiencies in a cohort of Australian adults. *Front Immunol*. 2018; 9: 694. doi: 10.3389/fimmu.2018.00694.
5. Kashani S, Carr TF, Grammer LC, Schleimer RP, Hulse KE, Kato A, et al. Clinical characteristics of adults with chronic rhinosinusitis and specific antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3(2): 236-42. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.022.
6. Tabatabaie P, Aghamohammadi A, Mamishi S, Isaeian A, Heidari G, Abdollahzade S, et al. Evaluation of humoral immune function in patients with bronchiectasis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2008; 7(2): 69-77.
7. Perez E, Bonilla FA, Orange JS, Ballou M. Specific antibody deficiency: Controversies in diagnosis and management. *Front Immunol*. 2017; 8:586. doi: 10.3389/fimmu.2017.00586.
8. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. 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(3 Suppl): S1-24. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.002.
9. Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD, Nejati M, Ahmadi H, Moin M, et al. Serum bactericidal antibody response to serogroup C polysaccharide meningococcal vaccination in children with primary antibody deficiencies. *Vaccine*. 2007; 25(29): 5308-14. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.05.021
10. Huo ZM, Miles J, Riches PG, Harris T. Limitations of Pneumovax(r) as a detection antigen in the measurement of serotype-specific antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *Ann Clin Biochem*. 2002; 39(4): 398-403. doi: 10.1258/000456302760042164.

11. Zea-Vera AF, Agudelo-Rojas OL. Disseminated Bronchiectasis in an adult with Common Variable Immunodeficiency. *Colomb Med (Cali)*. 2015; 46(1): 47-50. doi: 10.25100/cm.v46i1.1738.
12. European Society for Immunodeficiencies. ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID. 2014. Available from: https://esid.org/content/download/16792/456144/file/ESIDRegistry_ClinicalCriteria.pdf.
13. Qi Q, Wang W, Li T, Zhang Y, Li Y. Aetiology and clinical characteristics of patients with bronchiectasis in a Chinese Han population: A prospective study. *Respirology*. 2015; 20(6): 917-24. doi: 10.1111/resp.12574
14. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Isaeian A, et al. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *Am J Otolaryngol*. 2008; 29(6): 385-92. doi: 10.1016/j.amjoto.2007.11.007
15. Invitrogen. Human IgG2 ELISA Kit. 2019. Cited: 2021 Mar 26. https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/MAN0016539_2093_HuIgG2_ELISA_UG.pdf
16. Koskela M. Serum antibodies to pneumococcal C polysaccharide in children: Response to acute pneumococcal otitis media or to vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6(6): 519-26. doi: 10.1097/00006454-198706000-00006.
17. Leal-Esteban LC, Rojas JL, Jaimes AL, Montoya JD, Montoya NE, Leiva L, et al. An immunoenzymatic test for IgG antibody levels against 10 serotypes of *Streptococcus pneumoniae*. *Biomédica*. 2011; 32(1): 92-102. doi: 10.7705/biomedica.v32i1.393.
18. Dimakou K, Triantafyllidou C, Toubis M, Tsikritsaki K, Malagari K, Bakakos P. Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. *Respir Med*. 2016; 116:1-7. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.001.
19. Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. *Respir Med*. 2013; 107(7): 1001-7. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.013.
20. McShane PJ, Naureckas ET, Strek ME. Bronchiectasis in a diverse US population: Effects of ethnicity on etiology and sputum culture. *Chest*. 2012; 142(1): 159-67. doi: 10.1378/chest.11-1024.
21. May A, Zielen S, Von Ilberg C, Weber A. Immunoglobulin deficiency and determination of pneumococcal antibody titers in patients with therapy-refractory recurrent rhinosinusitis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 1999; 256(9): 445-9. doi: 10.1007/s0040500050186.
22. Ruffner MA, Aksamit TR, Thomashow B, Choate R, DiMango A, Turino GM, et al. Frequency of untreated hypogammaglobulinemia in bronchiectasis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 119(1): 83-5. doi: 10.1016/j.anai.2017.04.020.
23. Parker AR, Skold M, Ramsden DB, Oejo-Vinyals JG, López-Hoyos M, Harding S. The Clinical Utility of Measuring IgG Subclass Immunoglobulins During Immunological Investigation for Suspected Primary Antibody Deficiencies. *Lab Med*. 2017; 48(4): 314-25. doi: 10.1093/labmed/lmx058.
24. Ladomenou F, Gaspar B. How to use immunoglobulin levels in investigating immune deficiencies. *BMJ*; 2016. 101(3): 129-35. doi: 10.1136/archdischild-2015-309060
25. Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, Ikinogullari A. Selective IgA deficiency: Clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol*. 2012; 32(5): 961-6. doi: 10.1007/s10875-012-9702-3
26. Adebajo AO, Wright JK, Cawston TE, Hazleman BL. Rheumatoid factor quantitation: A comparison of ELISA and nephelometric methods. *Medical Laboratory Sciences*. 1991; 48(1):47-51.
27. Aazami H, Seif F, Ghalehbaghi B, Mohebbi A, Ahmadi A, Babaheidarian P, et al. Levels of total IgA and IgA subclasses in the serum of chronic rhinosinusitis patients. *Med J Islam Repub Iran*. 2018; 32(1): 1-4. doi: 10.14196/mjiri.32.94
28. Parra EL, Ramos V, Sanabria O, Moreno J. Serotype and genotype distribution among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Colombia, 2005-2010. *PLoS One*. 2014; 9(1): e84993. doi: 10.1371/journal.pone.0084993.

Material suplementario

Tabla 1S. Titulo de anticuerpos contra 10 serotipos neumocócicos (µg/mL)

Codigo Participante	Tipo de vacuna	Edad	1(1)	3(3)	4(4)	5(5)	14(14)	23(23F)	26(6B)	51(7F)	56(18C)	68(9V)
BQ006	P23	34	23	33	15	26	15	23	21	17	53	17
BQ049	P13	15	22	4	5	9	9	2	4	13	7	3
BQ008	No	15	8	8	5	10	14	24	17	6	3	17
BQ009	P13	46	6	8	10	8	28	24	15	7	5	9
BQ021	No	63	10	7	5	8	18	17	11	5	3	4
BQ022	No	40	10	3	3	5	7	8	6	4	2	2
BQ023	No	29	12	3	2	4	6	6	4	2	0	2
BQ026	No	65	10	9	5	13	31	24	19	5	7	8
BQ027	No	51	8	8	6	8	21	22	16	5	3	4
BQ028	No	48	8	3	3	6	15	7	5	4	1	4
BQ031	No	37	8	9	11	14	35	28	19	10	6	8
BQ039	P23	48	8	9	14	26	37	24	19	13	18	17
BQ042	P23	37	13	5	12	26	37	15	21	22	6	15
BQ048	P23	37	15	7	6	17	35	24	9	13	16	6
BQ051	No	30	15	8	5	6	15	16	9	5	2	4
BQ054	P13	14	3	1	6	2	3	2	5	1	0	1
BQ057	P13	47	39	5	14	6	37	24	19	11	10	4
BQ064	No	58	18	8	10	7	34	23	8	7	8	4
BQ075	P13	56	13	4	9	5	27	24	19	9	13	5
BQ087	P13	48	5	2	2	3	4	5	3	2	0	2
BQ089	No	38	5	3	2	3	6	5	5	2	1	3
BQ090	No	64	11	3	5	4	9	8	16	3	3	4
BQ091	No	37	10	2	2	2	11	4	3	2	0	2
BQ093	No	50	3	4	3	6	12	24	14	4	6	4
BQ099	No	56	3	2	3	2	15	6	3	5	5	5
BQ100	No	39	2	3	2	6	10	7	6	4	3	4
BQ102	P13	14	0	1	1	2	3	2	2	1	0	1
BQ106	No	51	8	3	3	6	37	5	8	12	4	4
BQ107	P13	64	8	4	4	11	37	24	19	13	14	9
BQ115	No	31	3	4	3	7	15	14	8	4	4	4