

Vacuna antineumocócica. Antiguas controversias y nuevas indicaciones (y II)

M. Miravittles y J. de Gracia

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

En esta segunda parte repasaremos una aplicación nueva y completamente diferente de la vacuna antineumocócica. Se trata de su utilización como prueba para determinar la respuesta inmunológica frente a antígenos polisacáridos. Para comprender la importancia de este aspecto, debemos referirnos primero al problema diagnóstico de los pacientes con infecciones respiratorias recurrentes.

Etiología de las infecciones respiratorias recurrentes

Debido a la permanente comunicación con el exterior, el aparato respiratorio tiene una natural predisposición a la colonización y a la infección. No obstante, la persona sana posee unos mecanismos de defensa que evitan, en la mayor parte de los casos, la aparición de la infección. Cuando un individuo presenta infecciones respiratorias repetidas o de especial gravedad debe pensarse en un fallo de sus mecanismos naturales de defensa. En algunos casos, puede ser debido a enfermedades debilitantes o que alteren su sistema inmunológico, como las neoplasias sólidas o hematológicas, la diabetes, el lupus eritematoso sistémico, la ingesta de fármacos (como los inmunodepresores o los corticoides), etc. También puede ser debido a otras causas que alteran el equilibrio defensivo natural, como es el caso de las malformaciones congénitas, el reflujo gastroesofágico, el tabaquismo o la polución atmosférica. Pero en ocasiones, no es posible identificar ninguna de estas causas y entonces debe considerarse la posibilidad de un defecto primario de la inmunidad.

La inmunidad frente a las bacterias que con mayor frecuencia causan infección pulmonar está mediada por anticuerpos. Es lo que se conoce como inmunidad de predominio humoral. Por tanto, una alteración de los mecanismos de producción de estos anticuerpos, los llamados déficit o inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos, favorecerá la aparición de estas infeccio-

nes. En el adulto, las inmunodeficiencias que se identifican con más frecuencia son la inmunodeficiencia común variable^{1,2} y el déficit de inmunoglobulina A (IgA)³⁻⁵. Más recientemente se han descrito otras, como el déficit de subclases de la IgG⁶⁻⁸. A pesar de la identificación de estas entidades, aún queda una proporción importante de pacientes con infecciones recurrentes que no presentan ninguno de estos defectos.

En el año 1987, Ambrosino et al⁹ describieron el caso de un paciente joven afectado de neumonías de repetición, en su mayoría de etiología neumocócica, que presentaba concentraciones normales de inmunoglobulinas séricas, incluidas las subclases de la IgG. Descubrieron, en cambio, que era incapaz de producir anticuerpos después de ser vacunado con antígenos polisacáridos, como los contenidos en la vacuna antineumocócica, mientras que sí producía anticuerpos frente a vacunas proteicas como el toxoide tetánico o diftérico. A partir de esta primera descripción, han aparecido diversas comunicaciones de pacientes con infecciones recurrentes y concentraciones normales de inmunoglobulinas séricas que presentaban defectos específicos de la función anticuerpo. En la mayoría de estos casos, se trata de una incapacidad para producir anticuerpos específicos frente a antígenos polisacáridos de la cápsula de algunas bacterias, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). De esta manera, ha cobrado entidad una nueva inmunodeficiencia humoral, el déficit en la producción de anticuerpos específicos con valores de inmunoglobulinas normales, que se recoge en la clasificación de las inmunodeficiencias primarias de tipo humoral por la OMS¹⁰ y se define como la presencia de infecciones recurrentes, en especial del tracto respiratorio, valores normales de inmunoglobulinas séricas e incapacidad para producir una respuesta adecuada in vivo a las vacunas polisacáridas no conjugadas¹⁰.

Además, la falta de respuesta específica de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos podría explicar, al menos en parte, por qué algunos enfermos con déficit inmunológicos conocidos, como el déficit de IgA^{3,4}, de subclases de la IgG⁸ o déficit combinados⁵, pueden tener manifestaciones clínicas tan diversas, desde estar prácticamente asintomáticos hasta presentar infecciones graves y un deterioro progresivo de su función pulmonar^{5,11,12}.

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.
Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
E-mail: marcm@hg.vhebron.es

Recibido: 6-10-97; aceptado para su publicación: 14-10-97.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 353-357)

Diagnóstico de los déficit inmunológicos predominantes de anticuerpos

Como se ha comentado, ante un paciente con infecciones respiratorias recurrentes y después de descartar todas las causas conocidas descritas anteriormente, debe comprobarse que no existe un defecto en la producción de anticuerpos. Un simple proteinograma puede poner en la pista de una inmunodeficiencia común variable, al demostrar un defecto en la banda de las globulinas gamma. La cuantificación de las IgG séricas, habitualmente por cinética nefelométrica, permitirá llegar al diagnóstico al observar unas concentraciones descendidas^{2,13}.

En caso de que las concentraciones de IgG sérica sean normales, debe realizarse una cuantificación de las subclases de la IgG. Esta cuantificación es difícil debido a la gran homología entre las diferentes subclases. Así, aunque han transcurrido más de 25 años desde la descripción del déficit⁶, aún persiste un cierto debate acerca de los valores de referencia de las subclases y de la mejor técnica para determinarlas¹⁴⁻¹⁷. Las técnicas que gozan actualmente de mayor aceptación son la inmunodifusión radial simple y, sobre todo, el enzimo-inmunoanálisis (ELISA) con anticuerpos monoclonales antisubclase^{14,18}. Además, es preciso que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia, teniendo en cuenta los diversos grupos de edad, por la cinética de maduración de las inmunoglobulinas^{14,17}. Por todos estos motivos, resulta fácil comprender por qué la determinación de las subclases de la IgG debe estar reservada a unos pocos laboratorios especializados de referencia.

Otra posibilidad frecuente es la demostración de unos valores descendidos de IgA sérica, que alertarán sobre la posibilidad de un déficit de IgA. Ante un paciente con un déficit de IgA sintomático es importante determinar las concentraciones de las subclases de la IgG, ya que hasta un 35-45% de los casos puede tener un déficit de las subclases de la IgG asociado^{5,19-26}. La demostración de esta asociación convierte al paciente con déficit de IgA en un posible candidato al tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas^{27,28}.

Si a pesar de las determinaciones séricas de inmunoglobulinas, incluidas las subclases de la IgG, no se encuentra ningún defecto cuantitativo debe comprobarse la respuesta frente a antígenos polisacáridos.

Utilización de la vacuna antineumocócica como prueba diagnóstica inmunológica

Los polisacáridos que componen la cápsula de algunas bacterias, como el neumococo, se comportan como los denominados antígenos independientes del timo tipo 2 (TI-2). Las características principales de la respuesta de anticuerpos frente a estos antígenos son la restricción en el isotipo de inmunoglobulinas y la falta de memoria inmunológica²⁹. Debido a que existen diferentes tipos de antígenos, que generan respuestas inmunológicas diversas, es teóricamente posible tener concentraciones normales de inmunoglobulinas, con unos mecanismos de respuesta conservados frente a antígenos dependien-

tes del timo (TD), pero que, en cambio, coexista un defecto selectivo en la respuesta frente a antígenos polisacáridos (TI-2), con expresión clínica variable.

Desde la primera descripción de un paciente adulto con este síndrome⁹, el intento por diagnosticar a nuevos pacientes ha originado una amplia utilización de la vacuna antineumocócica como prueba diagnóstica. La vacuna antineumocócica ofrece diversas ventajas: *a*) se trata de una vacuna de naturaleza polisacárida y no conjugada, por lo que induce una respuesta inmunológica TI, similar a la que acontece tras el contacto natural con el neumococo; *b*) está compuesta por 23 polisacáridos diferentes, por lo que al comprobar la respuesta frente a la vacuna se obtiene una visión de la respuesta inmunológica frente a los polisacáridos en general. De esta manera, se evita al máximo el efecto modulador que, sobre la respuesta, puede tener la exposición previa o las diferencias geográficas en la prevalencia de serotipos individuales³⁰.

Si se utiliza la vacuna para el diagnóstico del síndrome de déficit en la producción de anticuerpos específicos, parece más correcto afirmar el diagnóstico en aquellos pacientes que no son capaces de incrementar sus títulos de anticuerpos frente a los 23 antígenos de la vacuna, que en aquellos que no responden de forma individual a uno o alguno de ellos.

A pesar de la utilización cada vez más frecuente de la vacuna antineumocócica como prueba inmunológica, no existen aún técnicas estandarizadas para cuantificar los anticuerpos antipolisacárido neumocócico³¹. De la misma forma, no existe tampoco un criterio uniforme para interpretar la respuesta a la vacuna^{32,33}. Por todo ello, puede ser muy difícil la interpretación y la comparación de los resultados entre distintos trabajos. Las diferencias fundamentales son debidas a la utilización de la técnica de RIA o ELISA, al número de serotipos de neumococo estudiados (de forma individual o en combinación), así como a la interpretación de los resultados (valores absolutos o incrementos en los títulos de anticuerpos)³¹.

Respuesta a la vacuna antineumocócica en los adultos sanos

Para poder diagnosticar un defecto en la respuesta a la vacuna antineumocócica en los pacientes con infecciones recurrentes, es indispensable conocer primero cómo es la respuesta en los individuos sanos.

La determinación se realiza cuantificando los anticuerpos antineumocócicos en la sangre, por la técnica de ELISA o RIA, justo antes y 21-28 días después de administrar una dosis de vacuna neumocócica por vía intramuscular en el deltoides. Este período de tiempo es el que se considera óptimo conociendo la cinética de los anticuerpos³⁴. Como ya se ha comentado, es difícil comparar los diversos resultados recogidos en la bibliografía, pero lo más frecuente es encontrar unos incrementos medios en el título de IgG específica frente al neumococo del orden de 2,5-7 veces³⁵⁻³⁹.

Pueden resumirse las causas de la variabilidad en la respuesta de anticuerpos frente al antígeno capsular neumocócico de la siguiente forma:

1. Genéticas, como la presencia o no de determinados alotipos de las inmunoglobulinas, como el G₂m(n) de la IgG₂⁴⁰. También se ha observado que las concentraciones de IgG total y de IgG₂ antineumocócicas posvacunales se correlacionan mejor entre los gemelos univitelinos que entre los bivitelinos⁴¹.

2. Raciales. Se han observado diferencias entre razas, como anglosajones e hispanos⁴².

3. Grupo sanguíneo. Cryz et al⁴² han demostrado que los individuos del grupo 0 son menos respondedores que los del grupo A.

4. Vía de administración del antígeno. En animales de experimentación, la administración intramuscular produce una mayor respuesta que la administración subcutánea o intravenosa⁴³.

5. Método utilizado para la cuantificación de los anticuerpos específicos³¹.

Un problema diferente es cómo definir a un individuo como respondedor o no respondedor a la vacuna. Se han utilizado criterios como el incremento superior a 2, 3 o incluso 4 veces en el título de anticuerpos. Usando como referencia el incremento del doble en el título de anticuerpos, el porcentaje de respondedores oscila en la bibliografía entre el 60 y el 85%⁴⁴⁻⁴⁶. No debe sorprender el hecho de encontrar a personas sanas asintomáticas que son consideradas "no respondedoras". En un metaanálisis reciente sobre la respuesta a la vacuna antineumocócica en la población sana, se observa que no todos los individuos sanos responden a todos los serotipos con incrementos iguales o superiores a dos³¹. Esta falta de respuesta se cree que está determinada por causas genéticas y que se mantiene a pesar de la utilización de vacunas conjugadas⁴⁷. Además, se observa una gran variabilidad en los valores de anticuerpos posvacunales. El solapamiento con los valores prevacunales hace imposible determinar un valor dintel que pueda considerarse protector³¹. Estos hallazgos implican que no puedan adoptarse unos valores de referencia únicos y cada laboratorio deberá establecer sus propios criterios de normalidad.

Existe aún un aspecto importante en la valoración de la respuesta normal. ¿Son realmente los incrementos un buen método para definir la respuesta? Probablemente no. Basta pensar que no es lo mismo duplicar unos valores desde unas concentraciones bajas que desde unas altas^{32,39}. Es decir, no es lo mismo pasar de 2 a 4 que de 200 a 400. Por tanto, debe definirse un criterio de respuesta que tenga en cuenta las concentraciones finales obtenidas en valores absolutos. Una manera de resolver este problema es utilizar los intervalos de probabilidad de la distribución de valores posvacunales de la población sana, método utilizado en un trabajo reciente³⁹.

Respuesta a la vacuna antineumocócica en los pacientes con infecciones respiratorias recurrentes

En la década de los setenta, comenzó a evaluarse la respuesta a la vacunación con antígenos polisacáridos, debido a la aparición de los primeros preparados antigénicos con estas moléculas. Fundamentalmente, se

trataba de prevenir la enfermedad invasiva por Hib en los niños^{48,49}. Hacia la mitad de la década de los ochenta, Umetsu et al⁵⁰ estudiaron la respuesta frente al polisacárido capsular de Hib como posible causa de infecciones sinopulmonares en los niños con déficit de las subclases de la IgG. En 1987, se describió el primer adulto afectado de infecciones de repetición debidas a un déficit aislado en la producción de anticuerpos polisacáridos⁹. Es el que más adelante se denominaría "déficit selectivo de anticuerpos con inmunoglobulinas normales"¹⁰.

Tradicionalmente, el estudio de la respuesta inmunológica se ha centrado en las poblaciones pediátricas. Geha⁵¹ estudió la respuesta al antígeno de Hib en los niños con infecciones recurrentes y subclases de IgG normales y observó que la concentración de anticuerpos era 8 veces inferior a la de los controles sanos. En los adultos, Herer et al⁵² demostraron que las concentraciones séricas disminuidas de IgG₂, acompañadas o no de un defecto en la respuesta a la vacuna antineumocócica, predisponían a padecer neumonía adquirida en la comunidad. En otro estudio, se observó que había una proporción más elevada de no respondedores a la vacuna antineumocócica entre los pacientes con bronquitis crónica que entre los adultos sanos⁵³. También se ha estudiado la respuesta de anticuerpos a la vacuna antineumocócica en otros procesos, como la otitis media⁵⁴, la osteomielitis de la mandíbula⁵⁵ o la enfermedad celíaca⁵⁶.

Insistiendo en las infecciones respiratorias, nuestro grupo ha demostrado una alteración en la respuesta a la vacunación (en este caso frente a Hib) en los pacientes con bronquiectasias de causa desconocida, especialmente en aquellos con un déficit de las subclases de la IgG⁸. En cambio, no hemos podido demostrar una alteración en la respuesta a la vacuna antineumocócica en los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina (AAT)⁵⁷, a pesar de que las importantes funciones inmunomoduladoras de la AAT inducirían a pensar en una alteración inmunológica asociada a su deficiencia⁵⁸⁻⁶¹. Esta alteración se podría sospechar también por la elevada frecuencia de infecciones bronquiales recurrentes y bronquiectasias que presentan los pacientes con déficit de AAT^{62,63}. Sin embargo, con la escasa evidencia existente no puede atribuirse la enfermedad infecciosa que acompaña al déficit de AAT a un defecto en la producción de anticuerpos polisacáridos⁵⁷.

De estudios más recientes, parece deducirse que existe una importante proporción de pacientes no respondedores (que podrían ser diagnosticados del síndrome de déficit selectivo de anticuerpos con inmunoglobulinas normales) entre aquellos individuos con infecciones respiratorias recurrentes sin inmunodeficiencias conocidas. Parece que esto es especialmente cierto entre los afectados por bronquiectasias de causa desconocida o por neumonías de repetición⁶⁴. La importancia de este hecho radica en que el diagnóstico de este síndrome comporta la posibilidad de un tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas, que puede ser decisivo para controlar los síntomas e impedir el deterioro de la función pulmonar¹³.

El estudio de la inmunidad humoral mediante la utilización de vacunas polisacáridas, como la vacuna antineumocócica, supone un avance importante en la comprensión de los mecanismos inmunológicos que rigen la síntesis de inmunoglobulinas, a la vez que proporciona nuevas perspectivas en el diagnóstico preciso de algunos pacientes con infecciones respiratorias recurrentes. Se abre así el camino a una terapéutica específica.

BIBLIOGRAFÍA

- Cunningham-Rundles C. Clinical and immunological analysis of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989; 9: 22-23.
- De Gracia J, Morell F, Español T, Orriols R, Riba A, Guarner ML et al. Inmunodeficiencia común variable: estudio clínico de 16 casos. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 332-337.
- Chippes BE, Talamo RC, Winkelstein JA. IgA deficiency, recurrent pneumonias and bronchiectasis. *Chest* 1978; 73: 519-526.
- Schaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. *Immunodeficiency Rev* 1991; 3: 15-44.
- De Gracia J, Miravittles M, Vendrell M, Rodrigo MJ, Codina R, Morell R. Estudio de las subclases de la IgG en pacientes con déficit de IgA sintomáticos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 728-731.
- Schur PH, Borel H, Gelfand EW, Alper CA, Rosen FS. Selective gamma-G globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. *N Engl J Med* 1970; 283: 631-634.
- Schur PH. IgG subclasses: a review. *Ann Allergy* 1987; 58: 89-99.
- De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miravittles M, Cruz MJ et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 650-655.
- Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, Jernberg JB, Finberg RW. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Engl J Med* 1987; 316: 790-793.
- Report of a WHO Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases 1995; 99 (Supl 1): 2-24.
- Björkander J, Bake B, Oxelius VA, Hanson LA. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG₂ or IgG₃. *N Engl J Med* 1985; 313: 720-724.
- De Gracia J, Morell F, Bofill JM, Rodrigo MJ, Coscolluela C. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG₂ or IgG₃. *N Engl J Med* 1986; 314: 925-926.
- De Gracia J, Vendrell M, Guarner L, Vidal R, Miravittles M, Mayordomo C et al. Utilización de gammaglobulina humana en el tratamiento de la inmunodeficiencia común variable. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 201-206.
- Rodrigo MJ, Codina R, Gracia J, Morell F, Pascual C. Valores normales de las subclases de la inmunoglobulina G en una población de adultos. Su importancia en el estudio de los déficit de las mismas. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 166-170.
- Feldman C, Wade A, Smith C, Zwi S. Immunoglobulin G (IgG) subclass levels in respiratory disorders. *Respir Med* 1992; 86: 3-5.
- Pressler T, Mansa V, Pedersen SS, Espersen F, Hoiby N, Koch C. Methodologic problems in establishing normal values for IgG subclass concentrations in a pediatric population: comparison of radial immunodiffusion and ELISA methods. *Allergy* 1994; 49: 772-777.
- Vlug A, Nieuwenhuys EJ, Van Eijk RV, Geertzen HG, Van Houte AJ. Nephelometric measurements of human IgG subclasses and their reference ranges. *Ann Biol Clin* 1994; 52: 561-567.
- Ferrante A, Beard LJ. IgG subclass assays with polyclonal antiserum and monoclonal antibodies. *Monogr Allergy* 1988; 23: 60-72.
- Oxelius VA, Laurell B, Lindquist B, Golebiowska H, Axelsson U, Björkander J et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency. Importance of IgG₂-IgA deficiency. *N Engl J Med* 1981; 304: 1476-1477.
- Plebani A, Monafó V, Avanzini MA, Ugazio AG, Burgio GR. Relationship between IgA and IgG subclass deficiencies: a reappraisal. *Monogr Allergy* 1986; 20: 171-178.
- Chandra RK. Serum levels and synthesis of IgG subclasses in small-for-gestation low birth weight infants and in patients with selective IgA deficiency. *Monogr Allergy* 1986; 20: 90-99.
- French MAH, Harrison G. An investigation into the effect of the IgG antibody system on the susceptibility of IgA-deficient patients to respiratory tract infections. *Clin Exp Immunol* 1986; 66: 640-647.
- Heiner DC. IgG subclass deficiencies: identifying and treating patients at risk. *Vox Sang* 1986; 51 (Supl 2): 57-62.
- Beard LJ, Ferrante A. IgG₂ deficiency in IgA-deficient patients. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8: 705-709.
- Klemola T, Seppala I, Savilahti E. Serum IgG subclass levels in paediatric patients with variable degrees of IgA deficiency. *J Clin Immunol* 1988; 25: 29-34.
- Beard LJ, Ferrante A, Oxelius VA, Maxwell GM. IgG subclass deficiency in children with IgA deficiency presenting with recurrent or severe respiratory infections. *Pediatr Res* 1986; 20: 937-942.
- Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991; 325: 110-117.
- Chapel HM for the consensus panel for the diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. *Br Med J* 1994; 308: 581-585.
- Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis* 1992; 165 (Supl 1): 49-52.
- Musher DM, Groover JE, Rowland JM, Watson DA, Struwing JB, Baughn RE et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 66-73.
- Go ES, Ballas ZK. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 205-215.
- Wasserman RL. Antibody deficiency: IgG subclass deficiency and vaccine nonresponder states. *Pediatr Infect Dis* 1990; 9: 424-433.
- Goldblatt D, Jadresic LP, Levinsky RJ, Turner MW. Antibody responses to pneumococcal capsular polysaccharides: what is being measured? *Immunodeficiency* 1993; 4: 47-50.
- Mascart-Lemone F, Gérard M, Libin M, Crusiaux A, Franchioly P, Lambrechts A et al. Differential effect of human immunodeficiency virus infection on the IgA and IgG antibody responses to pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1995; 172: 1.253-1.260.
- Wong WY, Overturf GD, Powars DR. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanism, prophylaxis and vaccination. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 124-136.
- Kroon FP, Van Dissel JT, De Long JC, Van Furth R. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes. *AIDS* 1994; 8: 469-476.
- Hedlund JU, Kalin ME, Örtqvist AB, Henrichsen J. Antibody response to pneumococcal vaccine in middle-aged and elderly patients recently treated for pneumonia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1.961-1.965.
- Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, Herva E, Leinonen M. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis* 1996; 173: 387-393.
- Rodrigo MJ, Miravittles M, Cruz MJ, De Gracia J, Vendrell M, Pascual C et al. Characterization of specific immunoglobulin G (IgG) and its subclasses (IgG1 and IgG2) against the 23-valent pneumococcal vaccine in a healthy adult population. Proposal for response criteria. *Clin Diag Lab Immunol* 1997; 4: 168-172.
- Ambrosino DM, Schiffman G, Gotschlich EC, Schur PH, Rosenberg GA, DeLange GG et al. Correlation between G_m(n) immunoglobulin allotype and human antibody response and susceptibility to polysaccharide encapsulated bacteria. *J Clin Invest* 1985; 75: 1.935-1.942.
- Konradsen HB, Henrichsen J, Wachmann H, Holm N. The influence of genetic factors on the immune response as judged by pneumococcal vaccination of mono- and dizygotic Caucasian twins. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 532-536.
- Cryz SJ, Furer E, Fredeking T, Cross AS, Sadoff JC, Que JU. Effect of race and blood group on the immune response to bacterial polysaccharide and conjugated vaccines. *Lancet* 1989; 10: 1.533-1.534.

43. Hosea SW, Burch CG, Brown EJ, Berg RA, Frank MM. Impaired immune response of splenectomised patients of polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet* 1981; 1: 804-807.
44. Rodríguez Barradas M, Musher DM, Lahart C, Lacke C, Groover J, Watson D et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1992; 165: 553-556.
45. Weiss PJ, Wallace MR, Oldfield III EC, O'Brien J, Janoff EN. Response of recent human immunodeficiency virus seroconverters to the pneumococcal polysaccharide vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171: 1.217-1.222.
46. Muscher DM, Watson DA, Domínguez EA. Pneumococcal vaccination: work to date and future prospects. *Am J Med Sci* 1990; 300: 45-52.
47. Rodríguez-Barradas MC, Groover JE, Lacke CE, Gump DW, Lahart CJ, Pandey JP et al. IgG antibody to pneumococcal capsular polysaccharide in human immunodeficiency virus-infected subjects: persistence of antibody in responders, revaccination in non-responders, and relationship of immunoglobulin allotype to response. *J Infect Dis* 1996; 173: 1.347-1.353.
48. Robbins JB, Parke JC Jr, Schneerson R, Whisnant JK. Quantitative measurement of "natural" and immunization-induced *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies. *Pediatr Res* 1973; 7: 103-110.
49. Smith DH, Peters G, Ingram DL, Harding AL, Anderson P. Responses of children immunized with the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatrics* 1975; 52: 637-644.
50. Umesu DT, Ambrosino DM, Quinti I, Siber GR, Geha RS. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *N Engl J Med* 1985; 313: 1.247-1.251.
51. Geha RS. IgG antibody response to polysaccharides in children with recurrent infections. *Monogr Allergy* 1988; 23: 97-102.
52. Herer B, Labrousse F, Mordelet-Dambrine M, Durandy A, Offredo-Hemmer C, Ekindjian O et al. Selective IgG subclass deficiencies and antibody responses to pneumococcal capsular polysaccharide antigen in adult community-acquired pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 854-857.
53. Musher D, Luchi MJ, Watson D, Hamilton R, Baughn R. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: Determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis* 1990; 161: 728-735.
54. Virolainen A, Jero J, Käythy H, Karma P, Leinonen M, Eskola J. Nasopharyngeal antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in children with acute otitis media. *J Infect Dis* 1995; 172: 1.115-1.118.
55. Nordin U, Wannfors K, Colque-Navarro P, Möllby R, Heimdahl A. Antibody response in patients with osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 429-435.
56. McKinley M, Leibowitz S, Bronzo R, Zanzi I, Weissman G, Schiffman G. Appropriate response to pneumococcal vaccine in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 113-116.
57. Miravittles M, De Gracia J, Rodrigo MJ, Vidal R, Torrella M, Cruz MJ et al. Immune response to pneumococcal polysaccharides (PP) following immunization of alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A535.
58. Michalski JP, McCombs CC, Scopelitis E, Biundo JJ, Medsger TA. Alpha-1-antitrypsin phenotypes including M subtypes in pulmonary disease associated with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 586-591.
59. Edmonds BK, Hodge JA, Rietschel RL. Alpha-1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 296-299.
60. Breit SN, Wakefield D, Robinson JP, Luckhurst E, Clark P, Penny R. The role of alpha-1-antitrypsin deficiency in the pathogenesis of immune disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 35: 363-380.
61. Miravittles M, Vidal R, De Gracia J. Ensiema por déficit de alfa-1-antitripsina. Situación actual y nuevas perspectivas para el tratamiento. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 296-302.
62. Miravittles M, Vidal R, Torrella M, Bofill JM, Cotrina M, De Gracia J. Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 1994; 40: 479-484.
63. Blanco Blanco I, Menéndez Gutiérrez ML, Carro del Camino F. Bronquiectasias extensas como manifestación única de un defecto grave de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 253.
64. Miravittles M. Resposta específica d'anticossos enfront de la vacuna pneumocòcica en població adulta sana i malats amb patologia pulmonar infecciosa [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma, 1997.