

11244
11

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNIZACION CONTRA
NEUMOCOCO Y VIRUS DE LA INFLUENZA EN PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
R E U M A T O L O G O
P R E S E N T A :
DR. ENRIQUE ORTIZ JIMENEZ

TUTOR: DR. MARIO H. CARDIEL RIOS



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Donato Alarcón Segovia
DR. DONATO ALARCÓN SEGOVIA.

Profesor Titular del Curso de Reumatología
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA.

Dr. Jorge Alcocer Varela
DR. JORGE ALCOCER VARELA.

Profesor Adjunto del Curso de Reumatología
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA.

Dr. Mario H. Cardiel Ríos
DR. MARIO H. CARDIEL RÍOS.

Tutor de Tesis
TUTOR DE TESIS.

Dr. Jorge Sánchez Guerrero
DR. JORGE SÁNCHEZ GUERRERO.

Jefe del Departamento de Inmunología y Reumatología
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA
 Y REUMATOLOGÍA.**

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ.

Director de Enseñanza
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**



INCMNSZ
 INSTITUTO NACIONAL
 DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
 "DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
 DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
 México, D.F.

ÍNDICE

Resumen.....	4.
Introducción.....	5.
Antecedentes.....	7.
Infección por virus de la influenza.....	7.
Epidemiología de la influenza.....	7.
Inmunización contra influenza.....	8.
Neumonía adquirida en la comunidad.....	9.
Vacunación contra neumococo.....	9.
Inmunizaciones en Lupus Eritematoso Generalizado.....	10.
Justificación.....	11.
Pacientes y métodos.....	11.
Desenlaces de interés.....	12.
Análisis estadístico.....	14.
Resultados.....	14.
Eficacia.....	14.
Seguridad de la inmunización.....	15.
Discusión.....	16.
Conclusiones.....	18.
Referencias bibliográficas.....	19.
Tablas y figuras.....	21.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Resumen

Introducción: Las infecciones representan la primera causa de muerte y una de las principales causas de morbilidad en pacientes con Lupus Eritematoso generalizado (LEG) por lo que la prevención de enfermedades infecciosas representa un punto clave en el manejo de estos pacientes. Aunque se ha descrito que la inmunización de pacientes con lupus es una práctica segura, la utilidad de la misma se ha puesto en duda. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad clínica y seguridad de la inmunización contra virus de la influenza y neumococo en pacientes con LEG.

Material y Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, clínico, no aleatorizado en el que se incluyeron 294 pacientes con LEG. Ciento cincuenta pacientes fueron vacunados contra neumococo y virus de la influenza y 144 pacientes se incluyeron en el grupo control. Se determinó el índice de actividad y grado de cronicidad del LEG así como la dosis y tipo de tratamiento inmunosupresor. El seguimiento se realizó durante un año a través de encuestas mensuales en las que se interrogó sobre el número de eventos de infecciones de vías aéreas superiores, neumonías, internamientos, días laborales perdidos y otros. La actividad del LEG se midió cada tres meses y la respuesta inmunológica se determinó mediante la medición de auto-anticuerpos al inicio y al mes de la inmunización.

Resultados: No existieron diferencias significativas entre ambos grupos. Se registraron en promedio de 2.12 ± 1.57 resfriados por año en los pacientes vacunados vs 2.04 ± 1.58 resfriados por año en los pacientes control ($P = 0.80$). Los días laborales perdidos por año fueron 1.55 ± 2.86 en los pacientes vacunados vs 1.27 ± 2.62 en los pacientes del grupo control ($P = 0.38$). El número de hospitalizaciones fue mayor en el grupo de pacientes vacunados, 13 vs 5 ($P = 0.002$) y se registraron 3 neumonías, dos de ellas en el grupo de vacunados. En ambos grupos se observó una reducción en el índice de actividad de la enfermedad a partir del tercer mes. No se observaron elevaciones en los niveles de anticuerpos anti-DNAc ni anti-nucleosomas en ninguno de los grupos. En los pacientes vacunados se observó un incremento en los títulos de anticuerpos anticardiolipinas y anti-B2GP-1 de los isotipos IgM e IgA, sin encontrarse correlación clínica.

Conclusiones: La inmunización contra neumococo y virus de la influenza en pacientes con LEG es una practica segura. El esquema de inmunización recomendado no mostró ser útil desde el punto de vista clínico a un año de seguimiento. Podrían requerirse modificaciones en el esquema de inmunización para pacientes con LEG.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Introducción

Los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) tienen un riesgo elevado de infecciones, tanto por el estado de inmunosupresión que condiciona la enfermedad *per se* como por la inmunosupresión secundaria al uso de fármacos como son esteroides, azatioprina, ciclofosfámid y otros, de tal forma que las infecciones representan la primera causa de mortalidad y una de las principales causas de morbilidad en este grupo de pacientes (7, 22 y 23). Así mismo es probable que dichas infecciones puedan causar una reactivación o exacerbación del LEG. Por lo anterior se considera que la prevención de las enfermedades infecciosas representa un punto clave en el manejo de estos pacientes.

La infección por neumococo ocasiona la mayoría de los casos de neumonía adquirida en la comunidad, además es responsable de un gran porcentaje de casos de bacteremia y meningitis en la población adulta de todo el mundo. Por otro lado la infección por el virus de la influenza, tanto A como B, esta implicada en epidemias de infecciones de vías aéreas superiores con una morbilidad elevada en la población general y aún mayor en la población de alto riesgo. Por esta razón se han propuesto esquemas de vacunación para la población adulta que incluyen, entre otras la aplicación de la vacuna compuesta por 23 antígenos capsulares purificados de *S. Pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F) a todos los adultos mayores de 65 años de edad y adultos menores de alto riesgo, como son aquellos con enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas, diabetes mellitus, pacientes sometidos a esplenectomía y aquellos con inmunosupresión por otras causas, incluyendo la inmunosupresión secundaria al uso de corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores(1). Además se recomienda la vacunación anual, en invierno, contra el virus de la influenza A y B en todos los adultos mayores de 65 años, los pacientes con enfermedades crónicas y las personas que conviven

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

con estos, incluyendo los trabajadores de la salud(1), así como aquellos adultos sanos que deseen evitar la enfermedad, demostrándose en estas circunstancias su utilidad costo-efectividad y costo- beneficio(19).

Aunque algunos grupos han informado que la inmunización de pacientes con LEG parece una practica segura(9), se han descrito exacerbaciones e incluso desarrollo de LEG tras la inmunización(8). Por otro lado se ha puesto en duda la capacidad de los pacientes con LEG para montar una respuesta inmune, con una memoria inmunológica adecuada, capaz de conferir protección posterior a la vacunación(3, 24). Por ésta y otras razones, la utilidad de la vacunación en pacientes con lupus no es clara y en la practica médica cotidiana solo un pequeño porcentaje de estos pacientes son vacunados.

TESIS CON
FALLA DE OPICEN

Antecedentes

Infección por virus de la Influenza:

La influenza es una enfermedad aguda de las vías aéreas superiores que aparece en brotes epidémicos a nivel mundial, principalmente en época de invierno. Aunque es considerada como una enfermedad autolimitada, se sabe que la influenza incrementa la morbilidad y mortalidad en poblaciones de alto riesgo, característicamente inicia de manera abrupta con fiebre, cefalea, mialgias y malestar general además de síntomas respiratorios altos como tos y dolor faríngeo, los datos a la exploración física son pocos, entre ellos hiperemia faríngea y adenomegalias cervicales, dicho cuadro suele remitir en un lapso de 2 a 5 días aunque en algunos pacientes, los síntomas de debilidad y malestar general, pueden persistir por más de una semana. La complicación más común de la influenza es neumonía, la cual puede ser consecuencia de la infección viral *per se* o bien de la sobre-infección bacteriana. Otras complicaciones menos frecuentes son, miositis con rabdomiolisis, síndrome de Reye y afección de sistema nervioso central, incluyendo encefalitis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré.

Epidemiología de la Influenza:

La influenza aparece en forma de brotes anuales de magnitud variable, este patrón refleja, por un lado la naturaleza cambiante del virus y por otro lado la susceptibilidad de la población en un tiempo determinado. El virus de la influenza se caracteriza por su capacidad para cambiar de manera periódica las características antigénicas de sus glicoproteínas de superficie, **hemaglutinina y neuraminidasa**. En el virus de la influenza A, se han descrito tres tipos de hemaglutininas, **H-1, H-2 y H-3** y dos tipos de neuraminidasas **N-1 y N-2**. El virus B de la influenza posee una capacidad menor de variabilidad antigénica y solo se han descrito cambios en las glicoproteínas de tipo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

hemaglutinina. Los brotes de influenza causados por la infección del virus tipo B son generalmente menos extensos y están asociados a cuadros menos graves de la enfermedad que aquellos ocasionados por el virus A, en donde los brotes de influenza pueden afectar hasta al 20-50% de la población general. La prevalencia tan alta de influenza es responsable de una morbilidad elevada en la población general, con pérdidas económicas impresionantes secundarias a gastos por medicamentos, visitas médicas e incapacidad laboral temporal. En poblaciones de alto riesgo existe un incremento considerable tanto en la morbilidad como en la mortalidad asociadas a influenza lo que ha obligado al desarrollo de medidas de prevención primaria como es la inmunización.

Inmunización contra influenza:

La principal medida de salud pública para la prevención de la Influenza ha sido la inmunización, para ello se han utilizado virus vivos atenuados o componentes de los mismos, dicha vacuna se recomienda para adultos de alto riesgo como son todos aquellos mayores de 65 años, adultos menores de 65 años con enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica y adultos inmunosuprimidos por cualquier causa, incluyendo la inmunosupresión secundaria al uso de fármacos. La inmunización contra influenza se recomienda también en adultos sanos que desean evitar la enfermedad, demostrándose en estas circunstancias su utilidad, tanto costo-efectividad como costo- beneficio. La aplicación de la vacuna contra influenza se recomienda durante los meses de octubre, noviembre y diciembre de cada año, dicha aplicación se efectúa a nivel del deltoides y como reacciones secundarias comunes se han descrito, reacciones locales como dolor y eritema en el sitio de la aplicación y reacciones sistémicas como fiebre y malestar general.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Neumonía adquirida en la comunidad:

La neumonía adquirida en la comunidad puede ser causa por un gran número de agentes patógenos, tanto virales como bacterianos, se sabe que *S. pneumoniae* es responsable de mas del 60% de los casos aunque solo se logra aislar en un 5-18% de ellos (4). La neumonía por *S. pneumoniae* es de manera característica una neumonía no complicada con recuperación completa del cuadro y una mortalidad baja, sin embargo para los pacientes inmunocomprometidos la mortalidad puede ser hasta del 40%. Como factores de riesgo para el desarrollo de neumonía complicada se han descrito entre otros, edad mayor de 65 años, enfermedad pulmonar preexistente, inmunodeficiencia por cualquier causa, incluyendo infección por VIH y la adquisición nosocomial del germen.

Vacunación contra neumococo:

La vacunación contra *S. pneumoniae* fue utilizada por primeras vez en 1945, sin embargo la difusión de esta practica no se llevó acabo por el descubrimiento, de manera coincidente de la penicilina, desafortunadamente existe en la actualidad una alta prevalencia de infección por cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina que incluso pueden alcanzar cifras cercanas al 35% en algunas áreas (5). Desde su aparición en 1945, la vacuna contra neumococo ha evolucionado enormemente, actualmente se cuenta con una vacuna compuesta por 23 antigenos capsulares de *S. pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6-B, 7-F, 8, 9-N, 9-V, 10-A, 11-A, 12-F, 14, 15-B, 17-F, 18-C, 19-A, 19-F, 20, 22-F, 23-F y 33-F), que representan entre el 85 y 90 % de los serotipos que causan neumonía en países desarrollados. A pesar de este recurso, la infección por *S. pneumoniae* es responsable de cerca de 3,000 casos de meningitis, 50,000 casos de bacteremia, 500,000 casos de neumonía y mas de 7 millones de casos de otitis media en Estados Unidos cada año (6). Por tal razón se ha propuesto que la vacunación contra neumococo sea considerada en todos los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pacientes con alto riesgo, incluyendo adultos mayores de 65 años edad, pacientes con enfermedades crónicas como diabetes mellitus, enfermedades pulmonares y pacientes de menor edad en estado de inmunosupresión por cualquier causa (1). La aplicación de la vacuna anti-neumococcica se realiza por vía subcutánea o intramuscular a una dosis de 0.5 ml y puede ser administrada de manera conjunta con otras vacunas, de esta forma se han descrito niveles elevados de anticuerpos contra neumococo durante un periodo de hasta 5 años. Como efectos adversos a la aplicación de la vacuna polivalente se han reportado con mayor frecuencia, dolor y eritema en el sitio de la aplicación, otras reacciones menos frecuentes son fiebre y mialgias generalizadas, que en su mayoría no ameritan tratamiento médico.

Inmunizaciones en Lupus Eritematoso Generalizado:

Los pacientes con LEG están predispuestos a una gran variedad de infecciones como resultado, tanto del estado de inmunosupresión que representa la enfermedad *per se* como por el tipo de tratamiento utilizado, de tal forma que las infecciones representan en la actualidad la primera causa de mortalidad y una de las principales causas de morbilidad en este grupo de pacientes (7). Aunque se ha considerado que la inmunización en LEG es una practica segura (9), por otro lado se han descrito posibles exacerbaciones e incluso inducción del LEG posterior a la inmunización (8). La efectividad de la inmunización en pacientes con LEG ha sido evaluada por diferentes autores con resultados controversiales, reportándose el desarrollo de títulos normales y subnormales de anticuerpos específicos contra diferentes antígenos (3, 24). Por esta y otras razones, las recomendaciones de inmunización en pacientes con lupus no son claras y solo un pequeño porcentaje de estos pacientes son inmunizadas contra influenza y neumococo de manera rutinaria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

.Justificación

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la inmunización contra el virus de la influenza y neumococo en pacientes con LEG.

Pacientes y métodos

Cálculo del tamaño de muestra: Se tomó en cuenta una tasa anual de 10-20% de infecciones respiratorias en sujetos sanos. Por tratarse de pacientes inmunosuprimidos, dicha tasa se estimó que pudiese estar en 25%. Si la intervención fuese efectiva en un 50%, con un nivel de alfa de 0.05 y un poder del 80%, de acuerdo a fórmulas convencionales se necesitarían 134 sujetos en cada grupo para establecer una diferencia.

Diseño: Se trata de un estudio prospectivo, comparativo, clínico, no aleatorizado, en el cual se incluyeron a 294 pacientes. De ellos 150 pacientes en el grupo de vacunados y 144 en el grupo control. Dicho estudio fue aprobado por el Comité de ética de nuestro Instituto.

Criterios de inclusión: Se invitaron a los pacientes de la consulta externa de Reumatología de nuestro servicio que reunieran los siguientes criterios: **1)** Tener al menos 4 criterios de clasificación de LEG de acuerdo al American College of Rheumatology (ACR) (20); **2)** No haber sido inmunizado contra influenza en el último año ni contra neumococo en los últimos 4 años; **3)** Aceptar voluntariamente participar en cualquiera de los grupos y manifestar por escrito su aprobación; **4)** Contar con teléfono y aceptar ser contactado por esta vía cada mes durante 1 año.

Asignación de la maniobra: A todos los pacientes se les ofreció la oportunidad de pertenecer al grupo de vacunados o controles. Una vez que se completo el primer grupo, se invitó al resto de los pacientes a pertenecer al grupo control, enfatizando la importancia de su participación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La vacunación: Las vacunas aplicadas son aquellas que se consiguen comercialmente en nuestro país, Imovax-Neumo (Pneumococo) y Fluzone (Influenza). Una enfermera entrenada aplicó todas las vacunas siguiendo las recomendaciones del grupo de Epidemiología Intrahospitalaria de nuestro Instituto. El estudio no implicó ningún costo para los participantes. Las vacunas fueron donadas por la compañía farmacéutica Aventis, quienes no participaron en el diseño, análisis, ni presentación de los resultados. La muestra se reclutó de octubre a diciembre del 2001, los meses recomendados para mejorar la eficacia de la maniobra.

Desenlaces de interés:

Información clínica: Un solo evaluador obtuvo la información de los pacientes, se obtuvieron datos demográficos tales como edad, género, ocupación, escolaridad, índice tabáquico, nivel socioeconómico, convivencia con personas menores de 15 años, promedio de resfriados por años antes de la vacunación; datos propios de la enfermedad, como tipo de manifestaciones, índice de actividad y cronicidad del LEG, medido prospectivamente mediante las escalas de MEX-SLEDAI (21) y SLICC-ACR, así como tipo y dosis de tratamiento inmunosupresor al momento del estudio, dosis acumulada en el último año de fármacos como, metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida y prednisona o su equivalente. Se midió además la comorbilidad, entre ellas diabetes mellitus, insuficiencia renal, neumopatía, hepatopatía y otras.

Eficacia: Siendo este el desenlace más importante se decidió hacer un seguimiento cuidadoso, mediante entrevistas telefónicas mensuales durante un año, por parte de una enfermera con experiencia en investigación y entrenada en un cuestionario desarrollado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

episodios de infecciones de vías aéreas altas, días laborales perdidos, cuadros diagnosticados de neumonía, número de hospitalizaciones por cualquier causa, tratamiento requerido y costos implicados.

Seguridad:

A) La reacción post-vacunación se evaluó por vía telefónica, dos semanas después de la aplicación de las mismas. A cada uno de los pacientes se les interrogó sobre reacciones como fiebre, dolor en el sitio de la aplicación de las vacunas, malestar general y tratamiento requerido para dichas reacciones.

B) El efecto sobre la actividad de la enfermedad se midió por medio del MEX-SLEDAI al inicio y cada 3 meses por el mismo evaluador. El daño fue registrado al inicio y al final del estudio mediante la escala de SLICC(ACR).

C) El efecto en la producción de diversos auto-anticuerpos se midió en los 150 vacunados y en una muestra de 30 controles, al inicio y al mes de la vacunación. Se determinaron los títulos de anticuerpos anti-DNAc, antinucleomas y anticuerpos anti-fofosfolipidos, anticardiolipina y anti B2GP-I isotipos IgG, IgA e IgM, mediante el método de ELISA.

Análisis Estadístico

Se realizó estadística descriptiva e inferencial para comparaciones basales y en diferentes tiempos al seguimiento entre ambos grupos, con las medidas de desenlace antes mencionadas de clínica, eficacia y seguridad. Se utilizó estadística paramétrica o no paramétrica de acuerdo a la aplicación de supuestos de cada prueba. Se consideró un nivel de significancia de 0.05 sin ajuste para comparaciones múltiples.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados

En relación a las características clínicas de los grupos, se vacunaron 150 pacientes, de los cuales 144 fueron mujeres con una edad promedio de 35.9 ± 11.65 años. En el grupo control se incluyeron 144 pacientes de los cuales 133 eran mujeres y la edad promedio fue de 36.3 ± 13.11 años ($P=0.137$). No existieron diferencias significativas en lo que respecta a escolaridad, nivel socioeconómico, índice tabáquico, promedio de resfriados por año previo a la vacunación o comorbilidad entre ambos grupos (**Tab.1**). Los pacientes en el grupo control tuvieron un índice de daño mayor que el grupo de vacunados, 0.63 vs 0.27 ($P = 0.0001$), mientras que en el índice de actividad de la enfermedad, número de fármacos inmunosupresores utilizados, dosis acumulada en un año y dosis al momento de la vacunación de prednisona, azatioprina, ciclofosfamida y metotrexate, no existieron diferencias significativas entre ambos grupos. (**Tab.2**)

Eficacia:

En el grupo de pacientes vacunados, 129 pacientes tuvieron al menos un episodio de infección de vías aéreas superiores mientras que en grupo control, 125 pacientes cursaron con al menos un episodio infeccioso agudo de vías respiratorias en un año de seguimiento. El número de infecciones respiratorias agudas por paciente, durante un año fue similar en ambos grupos (**Figura 1**). Se registraron un total de 315 cuadros de infecciones de vías aéreas superiores en el grupo de los vacunados y 282 en el grupo control, con un promedio de 2.12 ± 1.57 resfriados por año en los pacientes vacunados vs 2.04 ± 1.58 en los pacientes control ($P = 0.80$). Los días laborales perdidos por eventos respiratorios agudos fueron 225 en el grupo de vacunados contra 177 en el grupo control, con un promedio de 1.55 ± 2.86 días al año en los pacientes vacunados vs 1.27 ± 2.62 en los pacientes del grupo control ($P = 0.38$). El número de hospitalizaciones por cualquier

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

causa fue mayor en el grupo de vacunados que en el grupo control, 13 vs 5 ($P = 0.002$). Se registraron 3 neumonías, dos de ellas en el grupo de vacunados. En cada grupo fallecieron dos pacientes (Tab. 3). No se encontró asociación entre el número de eventos respiratorios agudos, días laborales perdidos, neumonías o número de internamientos, con el número de inmunosupresores utilizados, dosis actual y dosis acumulada de esteroides, azatioprina, metotrexate o ciclofosfamida. Tampoco se observó asociación entre el riesgo de eventos infecciosos de vías aéreas con la comorbilidad de los pacientes estudiados.

Seguridad de la inmunización:

La reacción post-inmunización más frecuente fue dolor en el sitio de la aplicación de las vacunas (71.3%), otras reacciones menos frecuentes fueron malestar general (30%), gripe (30.7%) y fiebre (7.3%), requiriendo tratamiento médico por cualquiera de los síntomas anteriores solo un 26.7% de los casos.

Se registró una reducción en el índice de actividad de la enfermedad en ambos grupos a partir del tercer mes la cual se mantuvo durante el año de seguimiento (Fig. 2). No se observaron modificaciones en el índice de daño al final del estudio. Desde el punto de vista serológico, no se observaron elevaciones en los niveles de anticuerpos anti-DNAc ni anti-nucleosomas, por el contrario se registró un descenso en dichos títulos al mes de la aplicación de las vacunas en los dos grupos (Fig. 3).

En lo que respecta a los anticuerpos antifosfolípidos, se observó un incremento significativo en los títulos de anticuerpos anticardiolipinas y anti-B2GP-1, isotipos IgA e IgM un mes después de la inmunización (Fig. 4), sin embargo en los pacientes del grupo control se observó también una elevación en los títulos de anticuerpos anticardiolipinas, IgM e IgA y en los títulos de anticuerpos anti B2GP-1 en sus tres isotipos (Fig. 5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Discusión

El resultado de este estudio clínico prospectivo muestra que la utilidad de la inmunización contra influenza y neumococo en pacientes con LEG fue nula a un año de seguimiento.

A pesar de los reportes iniciales sobre la asociación entre la vacunación y el desarrollo de LEG (2, 17) y el reporte de casos sobre complicaciones graves, como neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré en sujetos vacunados contra influenza (10, 16), la seguridad de la inmunización contra dicho virus en pacientes con LEG, fue analizada en 1978 por Richard Brodman y cols., quienes estudiaron a 46 pacientes con LEG, describiendo el desarrollo de síntomas leves como artritis e incremento en las manifestaciones cutáneas en un porcentaje bajo de los pacientes vacunados (11). En estudios publicados ese mismo año, se describe además la efectividad de la misma para inducir la producción de anticuerpos específicos contra las cepas de virus utilizadas (12), sin embargo se ha descrito una sero-conversión en menos del 50% de los pacientes con LEG, vacunados contra influenza y los títulos de anticuerpos específicos alcanzados por estos pacientes son menores cuando se compara con controles sanos (13, 14), lo anterior sugiere una respuesta inmune inapropiada en pacientes con un sistema inmune alterado, esta hipótesis ha sido demostrada por Turner-Stokes y cols., quienes observaron una respuesta disminuida, *in vitro*, de las células mononucleares de pacientes con LEG y otras enfermedades autoinmunes, al ser vacunados contra el virus de la influenza (15). De igual forma se ha demostrado que la inmunización con antígenos capsulares de neumococo en pacientes con LEG, parece una práctica efectiva y segura (18).

A pesar de que existe evidencia suficiente que apoya la seguridad de la vacunación contra neumococo e influenza en pacientes con LEG, la evidencia sobre la eficacia de las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

mismas es menos clara y no existen hasta el momento trabajos publicados que evalúen de forma prospectiva la utilidad o efectividad, clínica y práctica de ellas. Consideramos que nuestro trabajo es importante ya que el número de pacientes estudiados es el mayor número hasta hoy reportado en la literatura y el seguimiento de los pacientes es mayor que en los estudios realizados por otros grupos. Además se evalúa la utilidad de la vacunación contra neumococo e influenza desde un punto de vista clínico, analizando el número de infecciones de vías aéreas, días laborales perdidos, internamientos y neumonías durante un año, comparándolos con un grupo control. Aunque pudimos confirmar la seguridad de la inmunización contra neumococo e influenza, no encontramos una efectividad clínica aparente a un año de seguimiento, lo anterior nos hace suponer que los pacientes con LEG pueden tener una capacidad limitada para montar una respuesta inmune y crear una memoria inmunológica adecuada, otra posibilidad es que a pesar de una respuesta inmune apropiada, la eficacia de la vacunación contra influenza no haya sido evidente porque no existió un brote ó epidemia de influenza en el año en que se realizó el estudio y, en el caso de la vacunación contra neumococo porque se requiere de un seguimiento mayor. Lo anterior podría aclararse al analizar los títulos de anticuerpos específicos contra influenza y neumococo en el suero de los pacientes vacunados, antes y después de la inmunización. En caso de confirmarse una respuesta inmune inadecuada, se deberá analizar su relación con otros factores como son índice de actividad y cronicidad de la enfermedad, dosis y tipo de agentes inmunosupresores y comorbilidad, así como plantear la posibilidad de modificaciones en el régimen de inmunización actual, como podrían ser un incremento en la dosis del antígeno, la aplicación de "dosis de refuerzo" o bien reservar la vacunación a un subgrupo de pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Conclusiones

La vacunación contra neumococo e influenza en pacientes con LEG es una practica segura, sin embargo no fue posible demostrar su eficacia a un año de seguimiento. Los pacientes con LEG podrían requerir un esquema de vacunación contra neumococo e influenza diferente al utilizado en otro tipo de pacientes. La inmunización contra neumococo e influenza podría estar reservada a un subgrupo de pacientes con LEG.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Referencias bibliográficas:

1. Karlene C. Reid, Tarayn A. Grizzard, et al. Adult Immunization: Recommendation for Practice. Mayo Clinic Proceeding 1999;74:377-384.
2. Ayvazian LF, Badger TL. Disseminated lupus erythematosus occurring among student nurses. The New England Journal of Medicine 1948;239:565-70.
3. Turner Stokes L. Cambridge G. et al. In vitro response to influenza immunization by peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune disease. Annals of the Rheumatic Diseases 1988;47:532-5.
4. Fine MJ et al; Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia: A prospective study. Medicine 2000;79:210.
5. Prevention of Pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Comité on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997;46(RR-8) 1.
6. Douglas, et al; Pneumococcal carriage and type specific antibody. Failure of the 14- valente vaccine to reduce carriage in healthy children. Am J Dis Child 1986;140:1183.
7. Gerding DN, et al; Incidence of infections in systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism 1974;17:1-10.
8. Tudela P., et al; Systemic lupus erythematosus and vaccination against hepatitis B. Nephrology 1992;62:236.
9. Daniel F., et al, Antigen-Specific antibody responses in lupus patients following immunization. Arthritis and Rheumatism; 1998;41(10): 1828.
10. Thomas P. Hull and James H. Bates. Optic Neuritis after influenza vaccination . American Journal of Ophthalmology 1997;124(5):703-704.
11. Richard Brodman, Robert Gilfillan, David Glass, Peter H. Schur. Influenza vaccination response in systemic lupus erythematosus. Annals of Internal Medicine 1978;88:735-740.
12. James S. Louie, Kenneth M. Nies, Kent T. Shoji, Ronald C. Fraback, Christine Abrass, Wayne Border, James D. Cherry and David Imagawa. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. Annals of Internal Medicine 1978;88:790-792.
13. Susan C. Ristow, Gordon Douglas and John J. Condeemi. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. Annals of Internal Medicine 1978;88:786-789.
14. G.W. Williams, A. D. Steinberg, J. L. Reinertsen, J. L. Decker and R. Dolin. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. Annals of Internal Medicine 1978;88:729-734.
15. L. Turner-Stokes, G. Cambridge, T. Corcoran, J. S. Oxford, and M. L. Snaith. In vitro response to influenza immunization by peripheral blood mononuclear and other autoimmune diseases. Annals of the Rheumatic Disease 1988;47:532-35.
16. Schonberger LB, Hurwitz ES, Katona P, Homman RC, Bregman DJ. Guillain-Barré syndrome: its epidemiology and associations with influenza vaccination. Ann Neuro. 1981;9:31-38.
17. Brown MA, Bertouch JV. Reumatic complication of influenza vaccination. Aust N Z J Med. 1994;24:572-573.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

18. John H. Klippel, Jacob Karsh, Neil I. Stahl, John L. Decker, Alfred D. Steinberg, and Gerald Schiffman. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1979;22(12):1321-25.
19. Kristin N. Nichol, April Lind, Karen L. Margolis, Maureen Murdoch, Rodney Mc Fadden, Meri Hauge, Sanne Magnan and Mari Drake. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *The New England Journal of Medicine* 1995;333(14):890-93.
20. Eng M. Tan, Alan S. Cohen, James F. Fries, Alfonse T. Masi, Dennis J. McShane, Naomi F. Rothfield, Jane Green Schaller, Norman Talal and Robert J. Wichester. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1982;25(11):1271-1277.
21. Jaime Guzman, Mario H. Cardiel, Alejandro Arce-Salinas, Jorge Sanchez Guerrero and Donato Alarcón-Segovia. Measurement of the disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *The Journal of Rheumatology* 1992;19(10):1551-58.
22. J. Rojas Serrano and MH Cardiel. Lupus patients in an emergency unit. Cause of consultation, hospitalization and outcome. A cohort study. *Lupus* 2000; 9:601-606.
23. B. Hernández-Cruz, et al. Risk factors associated with mortality in systemic lupus erythematosus. A case-control study in tertiary care center in Mexico City. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001;19:395-401.
24. Mahmoud Abud-Shakra, et al. Specific Antibody Response After Influenza Immunization in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2002;29:12.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Características demográficas y comorbilidad en los grupos de estudio.

Variable	Vacunados	Controles	Valor de p
Género M/H*	144/6	133/11	0.27
Edad en años (m/DE)**	35/12	36/13	0.13
Escolaridad (m/DE)	12/3.4	13/4	0.33
Resfriados por año antes del estudio (m/DE)	2.6/1	2.3/1	0.48
Índice tabáquico	0.61 paq/año	0.46 paq/año	0.486
Comorbilidad***	0.47	0.57	0.814
Diabetes mellitus	6/150	5/144	1.000
Neumopatía	4/150	0/144	0.123
Nefropatía	22/150	19/144	0.423
Hepatopatía	1/150	1/144	1.000

* M/H mujer/hombre.

** m/DE Promedio y desviación estándar.

***Promedio de enfermedades concurrentes con LEG (Diabetes mellitus, neumopatía, hepatopatía, nefropatía y otras).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Características basales en ambos grupos.

Variable	Vacunados	Controles	Valor de p
MEX-SLEDAI (m/DE)	2.97/3.5	2.62/3.2	0.304
SLICC (m/DE)	0.27/0.7	0.63/1.1	0.001
Inmunosupresores al momento del estudio (m/DE)*	1.53/0.9	1.40/0.9	0.423
Dosis de PDN al momento del estudio (mg/día) (m/DE)	8.75/12	7.61/12	0.733
Dosis acumulada de PDN(mg/año) (m/DE)	2781.31/3628	2539.46/3286	0.669
Dosis de AZA al momento del estudio (mg/día) (m/DE)	32.5/49	34.41/52	0.439
Dosis acumulada de AZA(mg/año) (m/DE)	11,022.54/15938	11,315.80/16721	0.702
Dosis de CFM al momento del estudio (mg/día) (m/DE)	3.43/18	2.11/13	0.147
Dosis acumulada de CFM (mg/año) (m/DE)	669.97/2432	745.14/2656	0.558
Dosis de MTX al momento del estudio (mg/día) (m/DE)	0.82/2.7	0.63/2.6	0.241
Dosis acumulada de MTX (mg/año)(m/DE)	245.38/845	269.59/950	0.548

*Se consideró el número de fármacos inmunosupresores utilizados al momento del estudio, como son prednisona, azatioprina, ciclofosfamida i.v y v.o, metotrexate, cloroquina y mofetil micofenolato.

La dosis acumulada de cada fármaco se midió en el año previo al estudio.

PDN. Prednisona.

AZA. Azatioprina.

CFM. Ciclofosfamida.

MTX. Metotrexate.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

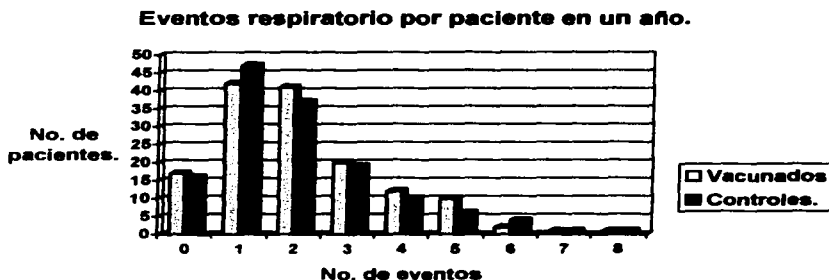
Tabla 3. Infecciones respiratorias, días laborales perdidos e internamientos.

	Vacunados (n=150)	Controles (n=144)	Valor de p
Infecciones de vías aéreas (total)	315	282	0.96
Número de eventos por paciente (m/DE)	2.12/1.57	2.04/1.58	0.80
Días laborales perdidos (total)	225	177	0.33
Días perdidos por paciente (m/DE)	1.55/2.86	1.27/2.6	0.38
Internamientos por cualquier causa (total)	13	5	0.002
Neumonías (total)	2	1	0.27
Muertes (total)	2	2	1

*En el seguimiento a un año, se registró un mayor número de eventos respiratorios agudos y días laborales perdidos en el grupo de vacunados, aunque no fue estadísticamente significativo. No se observaron diferencias en lo que respecta al promedio de eventos respiratorios y días laborales perdidos por paciente. Se registraron más internamientos en el grupo de vacunados, aunque el motivo de dichas hospitalizaciones no se relacionó con cuadros respiratorios.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

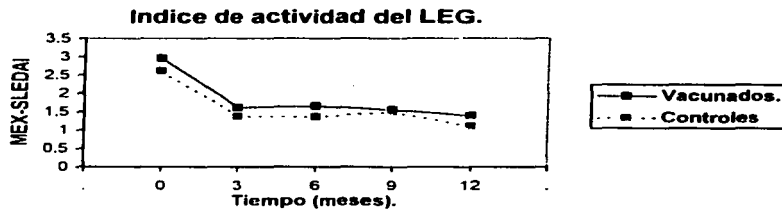
Figura 1.



*No se observaron diferencias significativas en el número de eventos respiratorios por paciente durante un año entre ambos grupos. Ciento veintinueve pacientes en el grupo de vacunados y 125 del grupo control tuvieron, al menos un evento respiratorio durante el año de seguimiento. La p global fue de 0.96.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2.

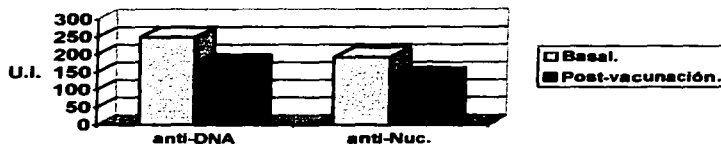


*En ambos grupos se observó una disminución en el índice de actividad de la enfermedad a los tres meses en ambos grupos ($p = 0.001$). Mejoría que se mantuvo durante el año de seguimiento, sin diferencia entre vacunados y no vacunados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.

Anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas antes y después de la vacunación.



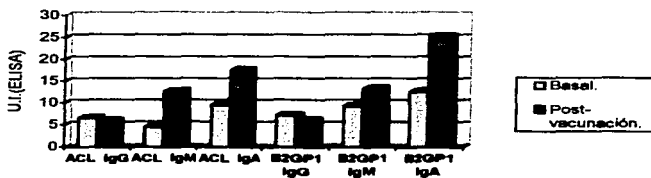
	Anti-DNA	Anti-Nucleosomas
Basal (m/DE)	249.32/375 UI	192.72/163 UI
Al mes (m/DE)	171.99/269 UI	135.15/143 UI
Valor de p	0.0001	0.0001

* Tanto los anticuerpos anti DNAdc como los anticuerpos anti-nucleosomas disminuyeron al mes de la vacunación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.

Anticuerpos antifosfolípidos antes y después de la vacunación.



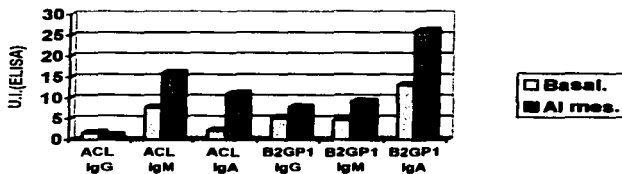
	ACL- IgG	ACL-IgM	ACL-IgA	AB2GP1 IgG	AB2GP1 IgM	AB2GI IgA
Basal (m/DE)	6.6/20.9 UI	9.6/19 UI	4.6/11 UI	7.2/30 UI	9.3/39 UI	12.5/36 U.I.
Al mes (m/DE)	5.9/20.8 UI	17.5/24 UI	12.7/19 UI	6.1/30 UI	13.3/24 UI	25/41 U.I.
Valor de p	0.49	0.0001	0.0001	0.56	0.0001	0.001

*Se observó una elevación en los anticuerpos anticardiolipinas y anti B2GP-1 en los isotipos IgM e IgA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 5.

Anticuerpos antifosfolípidos en pacientes control.



	ACL-IgG	ACL-IgM	ACL-IgA	B2GP1-IgG	B2GP1-IgM	B2GP1-IgA
Basal (m/DE)	1.5/3.7 U.I.	7.7/14 U.I.	2.2/4.6 U.I.	5.2/19 U.I.	4.8/14 U.I.	13/31 U.I.
Al mes (m/DE)	1.0/3.8 U.I.	16/13 U.I.	11/18 U.I.	7.7/33 U.I.	9.1/22 U.I.	26/21 U.I.
Valor de p	0.29	0.0001	0.01	0.55	0.125	0.08

*En los pacientes del grupo control también se observó una elevación en los títulos de anticuerpos anticardiolipinas y anti B2GP-1, excepto los títulos de ACL-IgG.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN