

112387



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

RESPUESTA A LA VACUNA TRIVALENTE
INACTIVADA ANTI INFLUENZA DE NIÑOS POST
TRANSPLANTADOS RENALES

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO EN LA
SUBESPECIALIDAD DE

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. SONIA BEATRIZ ARZA FERNÁNDEZ



DIRECTOR DE TESIS:

DR. ANTONIO H. ARBO SOSA

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2005

0348229



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

RESPUESTA A LA VACUNA TRIVALENTE
INACTIVADA ANTI INFLUENZA DE NINOS POST
TRANSPLANTADOS RENALES

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO EN LA
SUBESPECIALIDAD DE

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. SONIA BEATRIZ ARZA FERNÁNDEZ



DIRECTOR DE TESIS:

DR. ANTONIO H. ARBO SOSA

SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

y R. Peña



Dedicado a:

Mi padre, Miguel Arza Vaccari de quien tengo el orgullo de ser hija, me guió en la vida desde mis primeros pasos y me enseñó que si uno desea algo con todas sus fuerzas en nombre de Dios siempre lo logra. A este hombre sencillo, noble y virtuoso que tanto admiro y a quien debo todo lo que soy.

Mi madre, Blanca Lucila Fernández la mujer que me dio la vida. Mujer fuerte y débil a la vez, quien con dedicación ha cultivado el hogar de donde provengo y me enseñó a descifrar un lenguaje que escapa de las palabras, el amor, la entereza y la voluntad.

Mis hermanos Lilián y Miguel con quienes crecí y son mi apoyo. Quienes alientan mis días y acompañan caídas y triunfos. A ellos por quienes mi vida tiene un verdadero sentido y vale la pena vivir.

*Gracias a Dios porque existen en mi vida, por haber nacido bajo el amparo de esta mi
preciosa familia*

*A*gradecimientos

A mi Gran Maestro Antonio Arbo Sosa a quien admiro y respeto por su franqueza, su tenacidad y valentía. Quien ha guiado mis primeros pasos en la vida médica y moldeado en la Infectología.

Muchas gracias Profesor Arbo por haber creído en mí, por el apoyo y su sabiduría.

A México país prodigioso que me abrió las puertas como a una hija mas para empezar a transitar el camino de mis sueños y cumplir mi leyenda personal.

A mis amigos y compañeros de Residencia con quienes luchamos para salir adelante día tras día, por los momentos vividos juntos y por los que aun viviremos. Muchas gracias Alejandro Mojica, Antonio Esparza y Humberto Acosta compañeros de la promoción 2006 Infectología. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Índice

Dedicatoria	
Agradecimientos	
Antecedentes. Características del virus influenza	1
Epidemiología	3
Cambios antigénicos	4
Respuesta inmunológica del huésped inmunocomprometido	6
Infección en el paciente con trasplante renal	8
Infecciones virales en el paciente transplantado renal	9
Tabla 1 y Tabla 2. Recomendaciones para uso de vacuna anti influenza	10
Influenza en pacientes inmunocomprometidos	10
Prevención de Influenza. Vacuna composición. Eficacia. Seguridad	11
Vacuna anti influenza en inmunocomprometidos	14
Vacuna anti influenza y efectos adversos en inmunocomprometidos	16
Planteamiento del problema. Hipótesis	18
Objetivos: General. Particulares. Justificación	19
Materiales y Métodos	20
Criterios Inclusión. Exclusión	21
Diseño Estudio. Vacuna anti influenza. Esquema vacunal. Criterios para evaluación de la intervención	22
Análisis estadístico. Definición de variables	23
Resultados	24
Discusión	34
Conclusión	38
Anexos	39
Bibliografía	40

I- Antecedentes:

Introducción

La influenza es una enfermedad febril aguda, por lo general autolimitada, producida por la infección de los virus influenza tipos A o B que ocurre en brotes de severidad variable casi todos los inviernos.

Luego de un corto periodo de incubación (1 – 3 días), la influenza se caracteriza por el inicio súbito de fiebre, cefalea, malestar general, mialgia y tos no productiva. Subsecuentemente pueden ser prominentes signos del tracto respiratorio superior, como odinofagia, congestión nasal, y rinitis. Igualmente, son frecuentes la presencia de inyección conjuntival, así como la aparición de síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náusea y vómitos. En algunos niños, la influenza puede presentarse como una infección del tracto respiratorio superior o como un cuadro febril sin mayores manifestaciones del tracto respiratorio superior. En lactantes, la influenza puede manifestarse por crup, bronquiolitis y neumonía. Y ocasionalmente puede producir un cuadro parecido a la sepsis. Una miositis aguda caracterizada por pantorrilla dolorosa así como imposibilidad para caminar puede estar presente particularmente asociada a la influenza B. La influenza puede alterar el metabolismo de ciertas medicaciones, especialmente teofilina, resultando en efectos potencialmente tóxicos a través del incremento en los niveles séricos de la misma (49)

Características del virus Influenza

El virus Influenza es el agente más importante de infecciones respiratorias agudas durante los meses de frío. Los rangos de hospitalización en niños pequeños y en enfermedades crónicas son elevados así como también es alta la mortalidad sobre todo en pacientes con enfermedades cardiopulmonares u otro tipo de patología que provoque inmunodepresión. El virus es transmitido por la inhalación de partículas aerosolizadas provocadas por la tos o el estornudo. El pico de replicación ocurre 1 a 3 días después de la inoculación; los

virus continúan diseminándose continuamente por 6 a 8 días en adultos y hasta 13 días inclusive en los niños (23).

Los virus influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y se clasifican en tres tipos distintos: virus influenza A, virus influenza B y virus influenza C, sobre la base de diferencias antigénicas importantes. Además existen diferencias significativas en la organización genética, la estructura en los tipos de huéspedes a los que afectan y en las características clínicas y epidemiológicas entre los tipos de influenza. Sin embargo los tres tipos de virus comparten ciertas características que son fundamentales en su comportamiento biológico, e incluyen la presencia de una envoltura derivada de la célula huésped, glucoproteínas de la envoltura de importancia crítica en la penetración y la salida de la célula y un genoma RNA de cadena simple, segmentado de polaridad negativa. Los virus miden 80 a 120 nm de diámetro y muestran que son virus envueltos cubiertos en su superficie de proyecciones o espículas. También pueden existir como partículas esféricas o filamentosas alargadas.

En el virus influenza A se identificaron 8 proteínas estructurales. Las espículas de superficie son glucoproteínas que poseen actividad ya sea de Hemaglutinina (HA) o de Neuraminidasa (NA). Las espículas de HA miden alrededor de 4nm de diámetro y 14 nm de longitud. Cada espícula es un trímero de tres polipéptidos de HA, cada uno con pesos moleculares de 75000 a 80000, lo que da por resultado un trímero con peso aproximado de 224.640. La HA se sintetiza como un monómero HA que es clivado por las proteasas celulares del huésped en componentes HA1 y HA2 que permanecen unidos. Los sitios antigénicos y los sitios para la unión a las células se localizan en la cabeza globular de la molécula. (48)

La NA viral es una enzima que cataliza la eliminación de los ácidos siálicos terminales (ácido N acetilneuramínico) de las glucoproteínas que contienen ácido siálico. La espícula de NA tiene un peso de 240000, consiste en un tetrámero de polipéptidos de NA. Como en la HA, los sitios antigénicos así como el sitio activo de la enzima se localiza en la cabeza.

El virus influenza A es el único que se vuelve a clasificar en subtipos. La reactividad cruzada entre las glucoproteínas de superficie: Hemaglutinina (HA) y Neuraminidasa (NA) previamente eran empleados para diferenciarlos. Basados en la secuencia de análisis, actualmente en animales, son reconocidos 15 distintos subtipos de HA y 9 subtipos diferentes de NA en el virus influenza, pero solo tres subtipos de HA (H1, H2, H3) y dos subtipos NA (N1, N2) son hallados en humanos.

Las cepas de virus son nombrados según el tipo, lugar del aislamiento, número de serie de localización y en el caso de influenza A, según los subtipos de HA y NA (Ej. A/Johannesburg/33/94 (H3N2)). El virus de influenza B no es clasificado en subtipos. Desde 1997, las cepas A (H1N1), A (H3N2) y el virus influenza B son de circulación mundial. En el 2001, el virus influenza A (H1N2) emerge por cambios genéticos, probablemente por intercambio de genes entre los virus A (H3N2) y (H1N1) (1).

Una tercera proteína integral de membrana, la proteína M2, también está presente en cantidades pequeñas en la envoltura.

En el interior de la envoltura se encuentra la proteína de matriz o M1, esta proteína aparentemente proporciona estabilidad al virión. Dentro de la envoltura se encuentran los 8 segmentos de nucleocápside físicamente separados, cada nucleocápside está compuesta por un único segmento genómico de RNA en estrecha asociación con la nucleoproteína viral (NP), con las tres proteínas polimerasa PB1, PB2 y PA, unida a un extremo. Estas proteínas virales denominadas "internas" son blancos importantes para los linfocitos T citotóxicos, específicos para el virus, que reaccionan en forma cruzada. Dentro de las células infectadas se encuentran también dos proteínas virales no estructurales, NS1 y NS2. (48)

Epidemiología

El virus influenza se disemina de persona a persona a través de partículas aerosolizadas o bien a través de empleo de utensilios contaminados con secreción nasofaríngea.

Durante la temporada alta de influenza en la comunidad, el principal índice de ataque ocurre fundamentalmente en niños de edad escolar. Es común la diseminación secundaria

en adultos y otros niños dentro de la familia. El rango de ataque depende en parte del desarrollo de la inmunidad por contacto previo (enfermedad natural o inmunización) con relación a la cepa en circulación.

Cambios antigénicos en el virus Influenza

Los cambios a nivel genético habilitan que el virus influenza se encuentre en constante circulación en la población así como también facilita la diseminación. Los cambios menores llamados “drift” o determinantes antigénicos, resultan de mutaciones puntuales en el gen que codifica para HA y NA. De esta manera, los cambios en la secuencia de aminoácidos en regiones genéticas importantes se acumulan por varios años. En el virus Influenza A, esto resulta de la presión selectiva de los niveles incrementados de inmunidad en la población que conducen a la emergencia de variantes “drift” cada 2 a 3 años. Las sustituciones de aminoácidos en HA y NA han sido observados entre 0.5% y 1% por año. Los cambios ocurren predominantemente en el péptido HA1 (12)

Las cepas drift de importancia epidemiológica presentan mutaciones en dos o más sitios antigénicos de HA. La variación antigénica es menor en los virus de influenza B y C.

Además en el virus de influenza A se producen cambios marcados en HA con o sin cambios en NA y son llamados “shift” o cambios antigénicos, estos son debidos a la adquisición de nuevos segmentos de genes que provocan una nueva deriva génica, un nuevo virus. (12)

Generalmente las epidemias estacionarias se presentan durante los meses de invierno. La diseminación en la comunidad puede presentarse tan pronto como dos semanas y tarde como en 8 semanas.

Influenza es altamente contagiosa especialmente en poblaciones semi cerradas. Los pacientes son más infecciosos durante las 24 hrs. antes de la aparición de los síntomas y durante la mayor parte del periodo sintomático. La diseminación viral en la secreción nasal usualmente cesa dentro de 7 días de haber empezado la enfermedad pero puede prolongarse en lactantes así como en inmunodeficientes.

Uno de los puntos a tener en cuenta es que a menudo el virus influenza circula con el virus sincitial respiratorio y este último es la causa más frecuente de hospitalización por infecciones del tracto respiratorio inferior en niños. Muchos estudios realizados han evaluado esta dificultad. Izurieta y colaboradores realizaron un estudio donde evaluaron el índice de hospitalización en niños y lactantes durante los periodos de alta circulación del virus influenza en relación al virus sincitial respiratorio. Para diferenciar esta situación, en cada periodo de octubre a mayo de los años 1992 a 1997 consideraron periodos de dos o mas semanas consecutivas en donde cada semana valorada haya presentado un índice de aislamiento de al menos 5% de virus influenza y $< 5\%$ de aislamiento de virus sincitial respiratorio, eligiéndose aquellas en la cual el aislamiento de virus influenza fue predominante. Se valora que el índice de hospitalización por enfermedades respiratorias agudas en niños sin enfermedad crónica subyacente menores de dos años de edad fue 12 veces mayor que los niños entre 5 y 17 años, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas. En este estudio se concluye que los lactantes y niños sin enfermedad crónica o alguna condición médica predisponente, presentaron un alto índice de hospitalizaciones por virus influenza. Por lo que consideraron la vacunación rutinaria en este grupo etario. (53)

En otros estudios, el índice de afectación por influenza en niños sanos ha sido estimado entre 10% y 40% cada año, con aproximadamente 1% de hospitalizaciones. El riesgo de enfermedad complicada del tracto respiratorio inferior primariamente neumonía, crup, y bronquiolitis se han presentado en rangos de 0.2% a 25%.(49)

Un amplio espectro de complicaciones debidos a infección por influenza, incluyendo Síndrome de Reye, miositis y manifestaciones del sistema nervioso central pueden ocurrir. El riesgo de Síndrome de Reye, puede ocurrir primariamente en niños de edad escolar decreciendo en los últimos años probablemente debido a la disminución en el uso de salicilatos. En pacientes con hemoglobinopatias, displasia broncopulmonar, asma o con enfermedad congénita cardiaca se reportan un número de hospitalizaciones mayores. En neonatos el virus influenza puede estar asociado con importante morbilidad

incluyendo un cuadro parecido a la sepsis, apnea y enfermedad del tracto respiratorio inferior.

En pacientes con algún tipo de inmunocompromiso el comportamiento de Influenza es distinto ya que la naturaleza del huésped también es diferente comparado con aquellos sanos por lo cual es importante conocer en detalle estas características.

Respuesta inmunológica del huésped inmunocomprometido

Las infecciones en huéspedes inmunocomprometidos como los niños con cáncer, transplantados, con terapia esteroidea o infección por VIH tienen importancia clínica ya que son causa del incremento significativo en tasa de morbilidad. Por esta razón es importante conocer la naturaleza de este grupo de pacientes.

El cáncer, independientemente de la terapia, coloca a los niños ante un alto riesgo de presentar infecciones como en el caso de la leucemia que provoca disturbios en la función inmune normal. Dentro de los factores que intervienen en la génesis infecciosa se citan alteraciones en la barrera tegumentaria que promueve la colonización microbiana y potencia la susceptibilidad a infección. Así también la disfunción inmune celular, como el de las células polimorfonucleares, los linfocitos T, linfocitos B, natural killer, monocitos y macrófagos que se encuentran severamente afectadas durante la terapia. No ocurre lo mismo con las células del sistema reticuloendotelial que son menos sensibles a la toxicidad de los antineoplásicos. El responsable final de la inmunidad celular es el macrófago o monocito activado, claves para la acción letal del sistema inmunitario ante microorganismos intracelulares. Los pro monocitos son los precursores de estas células y se originan en la médula ósea, donde se transforman en monocitos por el efecto del GM-CSF o del M-CSF. Estos monocitos abandonan de inmediato la médula ósea pasando a la sangre periférica y permaneciendo en ella por espacio de 3 a 5 días antes de migrar hacia los tejidos (hígado, pulmón, bazo, pared intestinal) durante dos o tres meses. La capacidad de los macrófagos para destruir microorganismos intracelulares depende de su

propia activación por linfocinas secretadas por los linfocitos T citotóxicos sensibilizados (interferón δ , FNT) tras su estimulación por antígenos microbianos.

Las infecciones que pueden producirse en el contexto de un estado de déficit de la inmunidad celular son muy variadas. De esta manera una alteración cuantitativa o cualitativa de la respuesta inmune celular predispone al paciente con cáncer a un amplio espectro de posibilidades de infección. **(50)** Los tumores sólidos pueden causar una obstrucción anatómica con la subsecuente complicación infecciosa. Sumados a la naturaleza del cáncer, la terapia empleada en este tipo de patologías, que envuelve tres modalidades: quimioterapia, cirugía y radioterapia, también contribuyen en forma significativa al riesgo de presentar infecciones. Los antineoplásicos, provocando mielosupresión así como toxicidad al epitelio expone al paciente portador de cáncer a serias infecciones bacterianas, fúngicas o virales. Lo mismo ocurre con la radioterapia que también eleva este riesgo. De esta manera se demuestra que existen variaciones entre los pacientes inmunosuprimidos dependiendo de la alteración del estado inmune, el tipo de terapia que recibe y los posibles patógenos asociados, razones por las que el manejo adecuado deberá ir orientado en base a estos conocimientos por la importancia crítica de proveer un cuidado médico adecuado.

Los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido tienen un déficit permanente de la inmunidad celular como resultado del tratamiento inmunosupresor necesario para evitar el rechazo del injerto. De entre los factores que contribuyen a la aparición de infecciones en el paciente transplantado el papel que juega la inmunosupresión iatrogénica es fundamental. El nivel de inmunosupresión de un paciente dado esta determinado por diferentes factores entre los que se encuentran la dosis, la duración y la secuencia temporal de los diferentes inmunosupresores administrados. La mayoría de los agentes deprimen la respuesta celular provocando un incremento de la susceptibilidad a infecciones por patógenos intracelulares, entre los cuales los virus son los agentes más importantes. El tiempo que lleve un paciente post transplantado también debe ser considerado, esto teniendo en cuenta que en los primeros días y meses el grado de inmunosupresión es elevado y a medida que la cronología avanza, la inmunosupresión

iatrogénica gradualmente va reduciéndose, determinante esencial que permitirá reducir considerablemente las posibilidades etiológicas ante un síndrome completo (51).

Los pacientes con insuficiencia renal sufren una gran variedad de alteraciones en la defensa del huésped. Los defectos que se presentan son debidas a causas múltiples entre las que se citan: a)- Consecuencias directas a la alteración del metabolismo (uremia), b)- Alteraciones presentes en la falla renal terminal y c)- Debidas a intervenciones terapéuticas como hemodiálisis o diálisis peritoneal, múltiples transfusiones y la culminación en transplante con la consecuente inmunodepresión iatrogénica. A través de estos cambios son alteradas la respuesta inmune celular entre las que se citan defectos en la quimiotaxis de neutrófilos, fagocitosis, metabolismo oxidativo, o bien alteración en la presentación de antígenos, en el complemento o en la actividad de citocinas. Sumado a las alteraciones que provoca la uremia con su consecuente disturbio metabólico, se presenta la malnutrición que empeora el pronóstico en este tipo de pacientes en relación a la adquisición de infecciones. Existen evidencias que un paciente urémico presenta alto riesgo para infecciones debido a defectos en la actividad de los neutrófilos, alteración en la presentación de antígenos y en la respuesta celular. (52)

Infecciones en el paciente con transplante renal:

Un paciente que recibe injerto renal tiene la posibilidad entre el 40% y 80% de sufrir un episodio de infección, constituyendo la principal causa de mortalidad durante el primer año (61,62). El riesgo de sufrir una infección se ha relacionado primariamente con dos factores: la exposición epidemiológica a determinados patógenos y la potencia y duración del tratamiento inmunosupresor (63,64). Cronológicamente se han de distinguir tres periodos: el primer mes post transplante, entre el primero y sexto mes y a partir del sexto mes. Aproximadamente el 70% de las infecciones bacterianas y fúngicas acontecen en los tres primeros meses post transplante (64). Mas del 90% de las infecciones que ocurren durante el primer mes están relacionadas con bacterias (*E coli* sobre todo) y hongos (*Candida*) de focos urinario (principalmente), herida quirúrgica, pulmonar y catéter en el paciente post transplantado renal (65) . Con la introducción de pautas profilácticas frente

a bacterias y hongos durante el primer año post trasplante renal, el número de complicaciones infecciosas ha disminuido considerablemente, representando actualmente los virus el principal problema, sobre todo Citomegalovirus de la familia Herpes.

Infecciones virales en el paciente transplantado renal:

Aunque la infección vírica en los pacientes transplantados renales puede aparecer en cualquier momento, es durante el periodo comprendido entre el primer y sexto mes cuando adquiere una dimensión más importante, en más del 75% de las ocasiones originada por Citomegalovirus (62). A partir del sexto mes, del 10-15% de los pacientes transplantados renales tienen infección vírica crónica por CMV, Epstein Barr o virus de la hepatitis

La infección viral tiene sobre el paciente transplantado un doble efecto patológico: por una parte, el propio proceso infeccioso y por otra, el efecto inmunomodulador que la infección provoca, lo que contribuye al rechazo del injerto, a la posibilidad de neoplasias y predisposición de sobre infección por otros microorganismos oportunistas (bacterias, hongos). De todos los virus que afectan a un transplantado renal, los del grupo Herpes (CMV, EBV, VZV, HSV) son los responsables más importantes tanto de la morbilidad como mortalidad infecciosa en este grupo de pacientes. Sin embargo otros virus también causan morbilimortalidad nada despreciable debido a la gran susceptibilidad que tienen estos pacientes a la infección por Adenovirus o Influenza (66).

Virus Influenza: complicaciones.

El virus de Influenza se encuentra mayormente relacionado con infecciones bacterianas comparadas con otros tipos de virus respiratorios. Una complicación frecuente de Influenza son las súper infecciones bacterianas. Otitis media es la más frecuente y ocurre entre el 10% y 50%. Teniendo presente este hecho se han establecido grupos de riesgo para infección y complicaciones secundarias debidas a Influenza, que en el momento de valorar patologías respiratorias en estos grupos de pacientes deberían ser tomados en cuenta (*) Tabla 1 y 2 (28, 29)

Tabla 1: Grupo de riesgo para complicaciones por Influenza

Personas ≥ 65 años de edad
Adultos o niños con problemas cardíovascuales y pulmonares incluyendo asma
Adultos y niños con metabopatías, incluyendo diabetes mellitus, disfunción renal, hemoglobinopatías e inmunosupresión inducida por medicación o VIH
Niños y adolescentes (6 meses a 18 años de edad) que reciben terapia prolongada con aspirina
Niños de 6 a 23 meses de edad

Tabla 2: Comité de enfermedades infecciosas de la Academia Americana de Pediatría

Asma y otros desordenes pulmonares
Enfermedad cardiaca con trastornos hemodinámicas importantes
Infección por VIH
Hemoglobinopatías
Enfermedades con requerimiento de uso prolongado de aspirina (debido al riesgo de Enfermedad de Reye)
Enfermedad renal crónica
Metabopatías incluyendo diabetes
Cualquier condición que comprometa la vida de los niños incluyendo los < de 1 año

Influenza en pacientes inmunocomprometidos:

En pacientes inmunocomprometidos es mayor el riesgo a infecciones por Influenza como también la severidad. Son muy pocos los estudios de incidencia de infección por influenza en niños con insuficiencia renal y en transplantados. En trabajos donde este tipo de pacientes fueron incluidos, el número de los mismos han sido escasos y no fueron controlados individualmente sino incluidos con otros grupos de pacientes inmunocomprometidos; sin embargo al valorar el conjunto quedan revelados altos índices de morbilidad y severidad por influenza, sobre todo teniendo en cuenta la patología de base y la terapia que reciben estos pacientes. El número de infecciones del tracto

respiratorio y hospitalizaciones durante los periodos de alta actividad de Influenza en niños con leucemia seguidos de aquellos que han recibido transplante de medula ósea, ocupan un lugar importante, con una alta incidencia de complicaciones especialmente neumonía. Se reportan neumonías causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus* del grupo A como parte de las complicaciones post infección Influenza entre otros (24). En un estudio realizado en niños con cáncer, la incidencia de infección fue del 32% comparado con casos controles con significancia estadística. Así también el número de episodios de enfermedad en este grupo de pacientes y la severidad resultaron en índices de hasta el 33% (5) Otros estudios han informado que los rangos de infección anual por Influenza en niños con cáncer exceden el 40% comparado con el 20% de afectación en adultos. (25, 26,27) Además del alto riesgo de nuevas hospitalizaciones y por lo tanto interrupción de la quimioterapia aumentando el índice costo/beneficio por paciente.

Influenza A y B son causa sustancial de morbimortalidad en receptores de órganos transplantados así como en pacientes que reciben terapia inmunosupresora debilitante.

En trabajos realizados con adultos, la principal complicación post infección Influenza en pacientes con transplante de medula ósea es neumonía en el 75% de los casos con un rango de mortalidad de hasta el 40%.

En pacientes con transplante renal, el virus Influenza además de la clínica habitual de malestar, fiebre y neumonía en ocasiones asociado a neumonía bacteriana, se asocia con un aumento en la tasa de rechazo del injerto por lo cual deberá ser tenido en cuenta, sobre todo por ser junto con el virus de la hepatitis A y B y el de varicela zoster, las únicas prevenibles por vacunas (60).

Prevención de Influenza: la vacunación

Composición de la vacuna:

La vacunación contra influenza constituye el método primario de prevención de la infección y sus complicaciones.

La vacuna influenza trivalente contiene virus intactos tratados con formalina o productos split (productos escindidos) que contienen virus tratados con formalina solubilizados con

envoltura lipídica. Existen dos tipos de vacunas contra influenza: virus vivos atenuados y los inactivados, ambos preparados, para el periodo 2004-2005 incluyeron a las cepas A/Fujian/411/2002 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1) y la B/Shanghai/361/2002. Estas, son propagadas en huevos de pollo por lo que el preparado vacunal contiene residuos de proteína de huevo. Igualmente contiene como preservante thimerosal. El thimerosal es un compuesto mercuríco (25 mcg de mercurio/0.5 ml dosis) y algunos han sugerido la posibilidad de intoxicación por mercurio en la edad pediátrica a través de la administración de la vacuna; sin embargo, al momento actual no existe evidencia científica o epidemiológica sólida de su potencial toxicidad (28).

Eficacia y seguridad de la vacuna Influenza:

Si bien es cierto la eficacia y seguridad de la vacuna trivalente inactivada no era conocida, un estudio aleatorizado y controlado realizado entre los años 1985 y 1990 demostró que la vacuna es bien tolerada y eficaz en la prevención de influenza A en niños de edades comprendidas entre los 1 y 16 años en rangos del 91% (IC 95%: 64% - 98%); así también la seroconversión para H1N1 y H3N2 con una sola dosis anual de la vacuna fue del 67.1% (CI 95%: 51%-78%) y 65.5% (95% CI 39% a 84%) (13) Entre el 60% y 90% de los vacunados previamente infectados con influenza están protegidos de infección después de una sola dosis de la vacuna. Anteriormente se pensaba que con una simple dosis de vacuna se obtenía protección alrededor del 80% y que no declinaba con el tiempo. Sin embargo ha quedado demostrado que el efecto protector de la vacuna es duradera por un año luego de ser administrada debido a la presencia de mutaciones por deslizamiento (grandes cambios genéticos puntuales que se suman y generan disminución de la respuesta protectora). Por estas razones es indicada la vacunación anual.

Existe aparente relación entre la edad y la respuesta inmunológica para H1N1 y H3N2 (46). En los años 1995 y 1996 H3N2 fue la cepa de influenza circulante predominante con limitación de H1N1, con ausencia de influenza B. El efecto de la edad en respuesta a H3N2 y H1N1, en un estudio realizado, puede además reflejar previas exposiciones en niños de edades mayores. No hallándose diferencias en relación a H1N1 entre los 3-5 y 6-18 años donde H1N1 ha estado ausente en la circulación, sin embargo quedo demostrado el aumento en la respuesta para H3N2 (43-44). Estos resultados demuestran

que el efecto protector es debido a la exposición primaria con el virus antes que relacionarlo solamente con la edad. Otros estudios que valoraron la eficacia de la vacuna en la edad pediátrica en niños sanos durante temporadas de alta actividad de Influenza (8-13), han demostrado que la vacuna inactivada es segura e inmunogénica en niños sanos de 6 meses a 15 años, variando la misma entre el 31% al 91% en la prevención de casos confirmados con cultivo de influenza A y de 45% contra influenza B (8-13), siendo mayor su eficacia cuando existe coincidencia entre las cepas del virus influenza circulantes y las incluidas en la vacuna. La inmunización con antígenos de superficie, incluyendo Hemaglutinina, reduce la posibilidad de infección severa. Anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus influenza confiere limitada o no confiere protección contra otros tipos o subtipos (28).

Otro punto referido en relación a la vacuna influenza es la disminución post inmunización de los casos de otitis media en niños. Los virus que causan infecciones del tracto respiratorio están a menudo presentes en el exudado del oído medio en niños con otitis media. Estos virus pueden jugar un papel muy importante en la patogénesis de otitis media aguda y por consiguiente escasa respuesta a la terapia antibiótica. En un estudio (14), intentando medir la efectividad de la vacuna influenza inactivada en la prevención de OMA, aleatorizado, doble ciego con placebo y controlado donde fueron ingresados 786 niños de edades comprendidas entre los 6 y 24 meses en un hospital de Pittsburgh entre los años 1999 y 2001 con enfermedad respiratoria estacional (definida como aquella que se presentaba entre diciembre 1 y marzo 31 del siguiente año), que recibieron vacuna influenza o placebo en una proporción de 2:1 respectivamente, en donde la primera cohorte fue observada por 1 año y la segunda cohorte hasta el periodo final de actividad vírica. Fueron administrados 2 dosis de vacuna trivalente inactivada subvirión o placebo en forma intramuscular separados por 4 semanas la primera de la segunda dosis. Los niveles de seroconversión encontrados oscilaron entre el 88.6% y el 96.8% dependiendo de la cepa específica. La eficacia de la vacuna contra el virus confirmada con cultivo de influenza fue del 66% (CI 95% 34%-82%) entre los años 1999 y 2000 y del -7% (CI 95% -247%- 67%) entre los años 2000 y 2001, sin embargo el rango de ataque de influenza referido entre los dos periodos presentó diferencias (en el grupo placebo 15.9% y 3.3% respectivamente). Comparado con placebo, la vacuna influenza no

redujo la proporción de OMA en niños (quienes al menos presentaron un episodio de OMA durante el periodo de actividad del virus).(en el primer cohorte vacuna 49.2% vs. placebo 52.2%: p:0.56) y en el segundo cohorte vacuna 55.8% vs. placebo 48.3%: p:0.17. Según este estudio, pareciera que la vacuna no reduce en gran medida el índice de OMA en niños sanos. (14)

En contraposición, hay estudios que demuestran la efectividad de la vacuna contra influenza en relación a reducciones de casos de OMA en niños de edades comprendidas entre 6 a 36 meses de edad, grupo etario donde las complicaciones debidas a OMA son importantes (31-32).

Vacuna anti influenza en inmunocomprometidos

Aunque existe consenso en la necesidad de inmunización contra influenza en niños inmunocomprometidos, el grado de incumplimiento de la inmunización en niños de riesgo sigue siendo alta (1). Uno de los factores que influyen en la decisión de los médicos de no indicar la vacuna contra influenza es la creencia que pueda ser poco inmunogenica en este grupo de pacientes (15).

Los pacientes inmusuprimidos, con cáncer, insuficiencia renal y post transplantados son grupos de riesgo para infecciones graves por el virus influenza y ha sido demostrado suficientemente el mayor índice de hospitalizaciones en niños con estas condiciones.

Algunos estudios han mostrado que existe una menor seroconversión post vacunación en niños inmunocomprometidos comparado con los niños sanos (15-16); sin embargo otros refieren niveles aceptables (17)

Estudios previos realizados con pacientes que reciben quimioterapia y con aquellos que han terminado la misma, sobre vacunación contra influenza en niños con cáncer han utilizado una variedad de diferentes vacunas. (33 – 42) Todos estos estudios demostraron alta seguridad en el uso de las mismas. Sin embargo la inmunogenicidad de la vacuna de Influenza en niños con quimioterapia varía en diferentes reportes teniendo en cuenta las diferentes cepas incluidas en la vacuna y el estado de supresión de cada paciente. Queda claro que dos dosis otorga mayor respuesta inmunológica que una sola dosis de vacuna, (34-35). Una exposición primaria a cepas incluidas en la vacuna incrementa la posibilidad de respuesta a la misma. (34-36), reportándose niveles protectores de

anticuerpo para las cepas individuales integrantes de la vacuna entre el 29% y el 75% en los niños con quimioterapia comparado con el 70% y 90% de los niños sanos.(43-44) En cuanto a los niños que se encuentran en fase de mantenimiento o los que ya han terminado la terapia muestran respuesta inmunológica igual que los niños sanos.(36-38-41) La respuesta inmune aparentemente difiere según el tipo de tumor, quedando demostrado en trabajos realizados, que la respuesta es mejor en pacientes con tumores sólidos. Esta diferencia podría estar relacionada a la naturaleza intrínseca del tumor así como asociado al tipo de inmunosupresión, ya que los tumores líquidos necesitan mayores refuerzos quimioterapicos.

Ha existido discrepancia entre los niveles protectores de seroconversión de la vacuna influenza. En años anteriores quedaba la duda que si los niveles de seroconversión (1/40) en respuesta a la vacuna normalmente considerado protector para niños sanos es también protector para niños inmunocomprometidos. En un estudio el 24% de los niños no inmunizados con cáncer, presentaron infección por influenza a pesar de tener títulos probados $\geq 1/32$, pero en otro se reporta una incidencia de enfermedad parecida a la gripe en solo el 10% de los niños inmunizados con leucemia comparado con el 46% de los niños no inmunizados sugiriendo que la inmunización fue asociada con reducción en la incidencia de infección clínica (33). Mas tarde, otros estudios mostraron un aumento en el título de anticuerpos seguidos a la inmunización, pero los títulos post inmunización no fueron comparados en relación a la afección clínica de cada paciente en particular. La discrepancia entre estos estudios podrían ser explicados teniendo en cuenta la existencia de mayor o menor respuesta protectora en pacientes que reciben quimioterapia. En un estudio que comparaba niños con leucemia en tratamiento y los que se hallaban fuera del mismo, los niveles de títulos protectores disminuyeron a los basales dentro de 12 meses post vacunación en el primer grupo (37), pero en el segundo (niños que estaban fuera de tratamiento) los niveles se han mantenido al menos por 6 meses seguidos a la vacunación (33,42), sugiriendo que la protección podría ser mantenida durante mas tiempo cuando el riesgo es subsecuentemente menor. Comparando los pacientes post transplantados de medula ósea, se ha valorado que la respuesta inmunológica recién aparece hasta los 6 meses posteriores al transplante (44). En otra revisión de la literatura actual sobre la respuesta inmunológica a la vacuna Influenza en pacientes adultos que tienen alto riesgo

para complicaciones por el virus Influenza (pacientes con enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal, diabetes mellitus, cáncer, hemofilia e infectados por el virus del VIH) con enfoque a la respuesta a Hemaglutinina, fueron encontrados discrepancias entre los diferentes resultados, algunas aceptables y comparables con pacientes sanos y otras no. Explican estas diferencias como debidas al estado de la enfermedad de base, al tratamiento que reciben y a la composición de la vacuna que recibieron, a la edad de los pacientes, historia de vacunación previa y títulos de anticuerpos previos al momento de la vacuna. Se concluye que la vacuna de Influenza es tolerada por pacientes de alto riesgo y que los efectos adversos observados son equiparables a los que se presentan en pacientes sanos y pese a que en algunos pacientes la respuesta inmune a la vacuna es pobre, su uso no esta contraindicado y deberá de emplearse teniendo presente la individualidad inmune ya que habrá quienes presenten buena respuesta a la misma, observándose títulos protectores (59).

El uso de vacuna contra influenza esta muy difundida en niños sanos, pero existen muy pocos estudios en cuanto a eficacia y seguridad del uso de la vacuna inactivada de Influenza en la población pediátrica que presenta características particulares como inmunodepresión por medicaciones anti rechazo de órganos transplantados o pacientes en tratamiento quimioterapico consecuente al padecimiento de cáncer sea este sólido o líquido. Si bien es cierto su empleo no esta contraindicado en este grupo de pacientes, existe controversia en cuanto a respuesta inmune a la vacuna (29).

Vacuna anti influenza y efectos adversos en inmunocomprometidos

Es conocido el efecto que provoca la aplicación de vacuna Influenza en pacientes con infección por el VIH. Se ha corroborado incremento transitorio de la carga viral con reposición reversible a los niveles basales pre aplicación de la vacuna. La eficacia de la vacuna anti influenza en este grupo de pacientes ha quedado demostrado en un amplio estudio a doble ciego, controlado y aleatorizado así como también la seguridad del uso en este tipo de pacientes (54) La mayoría de estos estudios están realizados en adultos, sin embargo, también en niños con VIH ha sido valorado la reversibilidad en el incremento de la carga viral, indicándose el empleo de la vacuna debido a su efecto protector (55).

Un estudio observacional reporta que el empleo de vacuna de Influenza en pacientes ≥ 13 años con infección por el VIH el incremento de la carga viral post aplicación de la vacuna no interviene en la progresión de la enfermedad a largo plazo, por lo que el empleo de esta vacuna es segura (56).

A pesar de la disponibilidad de la vacuna de Influenza y las recomendaciones de emplearla en pacientes post transplantados, las prácticas de inmunización no están estandarizadas en este grupo en particular. En el intento de valorar esta última, un estudio de peritaje a centros de trasplante en los EEUU, realizado por la Universidad de Chicago (57), mostró que no todos los centros donde son realizados trasplantes, indican la administración de la vacuna de Influenza a sus pacientes asistidos. Que la vacuna tampoco es ofrecida a los familiares de estos pacientes sabiendo el riesgo de contagio y la elevada morbimortalidad por Influenza en este grupo de pacientes. Por otro lado fue valorado la presencia de efectos adversos post administración de vacuna Influenza, corroborándose que en 32 (19%) centros de 170 totales fueron reportados efectos adversos a la vacuna y entre estos se citan enfermedad parecida a Influenza en 26 centros y rechazo agudo del trasplante en 10 centros. Enfatizando que esta vacuna podría ser empleada en este grupo de pacientes tras comparar la utilidad y los efectos ocasionados por la infección de Influenza. Recientemente un estudio preliminar realizado en Alemania (58) donde valoraron riesgo/beneficio de la aplicación de vacuna anti influenza en pacientes post transplantados renales, observaron seroconversión protectora de la vacuna contra la infección pero además incremento en los niveles de creatinina al día 7 post vacunación con descensos a la normalidad al día 28 posterior a la vacuna.

Tomando en cuenta la intensificación del tratamiento en la actualidad, así como la aparición en años recientes de nuevas terapias inmunosupresoras para pacientes post transplantados podrían estos factores ser relevantes en la respuesta inmunológica a la vacuna trivalente inactivada anti influenza y presentar cambios sustanciales que merecen investigar. Por lo tanto es intención de este protocolo responder a la interrogante de la respuesta inmune a la vacuna trivalente inactivada de Influenza, valorando secundariamente la seguridad del empleo en pacientes transplantados renales.

Planteamiento del problema:

La Influenza es causa de importante morbilidad en el Transplantado renal y la única manera de prevención efectiva es a través de la vacuna, sin embargo debido a la terapia inmunosupresora en este tipo de pacientes no se conoce en forma acabada si la respuesta inmune a la misma es comparable con la respuesta observada en niños sanos y por lo tanto saber si es protectora. Actualmente en México no se cuenta con trabajos de respuesta inmune a la vacuna anti influenza en pacientes transplantados renales, razón por la cual este estudio será de mucha utilidad.

Por otra parte la vacuna puede activar la respuesta inmune ocasionando deterioro de la funcionalidad renal y por lo tanto asociarse a un posible rechazo

Se intenta con este trabajo responder los siguientes cuestionamientos: 1- Debe este grupo de pacientes recibir o no la vacuna trivalente inactivada anti influenza. 2- Que tanta es la seroconversión que promueve la administración de la misma y 3- Valorar secundariamente el tipo de alteraciones que genera su empleo en relación a la funcionalidad renal, en este tipo de pacientes.

Hipótesis:

Los niveles de anticuerpos específicos en respuesta a la aplicación de la vacuna anti influenza son comparables a la observada en niños sanos.

La aplicación de la vacuna anti influenza no ocasiona alteración de la función renal en pacientes transplantados renales.

II- Objetivos

Objetivo General:

* Evaluar la inmunogenicidad medida por la presencia de anticuerpos específicos a la Vacuna Trivalente Inactivada contra Influenza de Niños con trasplante renal

Objetivos Particulares:

* Evaluar el grado de seroconversión en respuesta a la vacuna contra influenza en niños con transplantados renal.

* Evaluar si la administración de la vacuna inactivada trivalente anti influenza en pacientes renales se asocia a deterioro de la función renal

III- Justificación

Ha sido demostrado que la frecuencia de infección por Influenza es mayor en niños de alto riesgo comparados con niños sanos, así como también el número de complicaciones post infección. La vacunación contra influenza en niños considerados de alto riesgo teniendo en cuenta morbilidad y mortalidad después de una infección por influenza esta recomendado (21). Este grupo en particular podría beneficiarse con una inmunización temprana incluyendo los pacientes con terapia inmunosupresora. Estas recomendaciones han sido por muchos años empleados y seguidos en adultos, sin embargo es muy poca la información existente en poblaciones pediátricas de alto riesgo, documentándose en 1990 que solo el 7% de estos pacientes recibieron vacunación contra influenza (21-22)

Este estudio tendrá utilidad en la obtención de datos objetivos en relación a seroconversión a la vacuna trivalente inactivada anti influenza en pacientes inmunosuprimidos como es el caso de niños post transplantados renales lo que permitirá planificar estrategias de inmunización de acuerdo a los resultados, acción que redundara en la disminución de morbimortalidad en este grupo de pacientes.

Debido a recientes reportes en pacientes post transplantados renales de que la administración de la vacuna anti influenza esta asociada con incremento reversible de la creatininemia (58), una vez ya iniciado el estudio, sin contarlo como objetivo principal; secundariamente obtuvimos datos referentes a la funcionalidad renal.

IV- Materiales y Métodos

* Se incluyeron niños post transplantados renales del Dpto. de Nefrología del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, que cumplieran con los requisitos de aceptación para el estudio, y niños sanos de la guardería del Hospital Infantil de México Federico Gómez previo consentimiento informado.

* Se revisaron antecedentes de cada paciente que pudieran asociarse con la respuesta inmunológica a la vacuna Influenza.

* Se revisaron los expedientes de los pacientes seleccionados a través de una hoja de recolección de datos, en que se contemplan las variables para el estudio. En todos los pacientes fueron recabados

- Edad actual del paciente
- Sexo
- Peso
- Talla
- Biometría hemática y funcionalidad renal previa administración de la vacuna
- Causa de insuficiencia renal
- Antecedentes de diálisis peritoneal y tiempo pre trasplante
- Antecedentes de hemodiálisis
- Tiempo conocido por el hospital antes del trasplante
- Donador del trasplante
- Fecha del trasplante
- Historia de rechazo agudo y tratamiento anti-rechazo
- Inmunosupresión, tiempo establecido y drogas empleadas previas a administración de la vacuna. A excepción de los niños del grupo testigo donde solo fueron tomados datos antropométricos, edad, sexo, antecedentes de previa vacunación. Esto

teniendo presente la ética ya que la vacuna anti influenza esta indicada ampliamente en niños sanos.

Para el procesamiento de datos fueron empleados los sistemas SPSS 11.0 y EPI INFO versión 2002. Los datos antropométricos fueron analizados por el sistema estadístico Nut Sat (Programa nutricional CDC 2000 para las variables P/T, P/E, T/E, IMC contenidos en EPI INFO 2002).

Criterios de Inclusión:

- 1- Pacientes transplantados renales
- 2- Mayores de 6 meses de edad
- 3- Cuenta de neutrofilos mayor a 1000/ mm³
- 4- Cuenta de Linfocitos mayor a 1000/ mm³
- 5- Pacientes que no hayan recibido la vacuna de Influenza previamente.
- 6- Pacientes sin antecedentes de alergia al huevo ni a otros componentes de la vacuna de Influenza
- 7- Como grupo testigo se incluyeron niños que acuden a la guardería del Hospital Infantil de México.

Criterios de Exclusión:

- 1- Pacientes menores de 6 meses;
- 2- Pacientes con neutropenia menor a 1000/ mm³
- 3- Pacientes con linfopenia menor a 1000/mm³
- 4- Pacientes previamente vacunados contra influenza;
- 5- Pacientes con antecedentes de alergia al huevo
- 6- Pacientes con antecedentes de alergia al thimerosal

Diseño del Estudio

Se trata de un estudio de Cohorte Prospectiva con las siguientes definiciones de Intervención:

Vacuna anti influenza: La vacuna utilizada en el estudio fue la trivalente inactivada (split virión; Aventis Pasteur MSD), para uso pediátrico. Esta vacuna se halla constituida por tres cepas representativas de las que probablemente circularon en el periodo 2004-2005 e incluía a la cepa A/Fujian/411/2002 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1), y la B/Shanghai/361/2002. Estas cepas son propagadas en huevos de pollo por lo que el preparado vacunal contiene residuos de proteína de huevo. Igualmente contiene como preservante Thimerosal.

Esquema vacunal: En todos los casos los niños recibieron dos dosis de la vacuna (0.5 ml para niños mayores de 4 años y 0.25 ml para menores de 4 años), con intervalo de 4 semanas (18). La vacuna fue administrada por vía intramuscular en la región antero externa del muslo (niños menores de 2 años) o en la región deltoidea en los mayores de 2 años. La vacuna no fue administrada en la región glútea.

Criterios para la evaluación de la intervención:

Medición de la respuesta de anticuerpos específicos: Se tomaron de cada niño 2 ml de sangre en tres oportunidades: la primera muestra inmediatamente antes de recibir la primera dosis de la vacuna, la segunda muestra 3 semanas después de la aplicación de la primera dosis de la vacuna y la tercera muestra entre 4- 8 semanas después de la segunda dosis. La sangre se dejó coagular a temperatura ambiente y el suero obtenido congelado a -20° C hasta su utilización., etiquetándose con un código numérico. La determinación de los niveles de anticuerpos se realizó en el laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Referencia (INDRE). Los títulos de anticuerpos contra los virus de Influenza A y B en

suelo se determinaron cuantitativamente por el método de inhibición de la hemaglutinación, previa hemadsorción. Se utilizaron antígenos homo típicos, salvo el caso de la influenza A H3N2, en el que la cepa A/Fujian/411/2002 fue reemplazada por su equivalente antigénico A/Wyoming/3/2003 (H3N2).

Se consideró como seroconversión (y por tanto respuesta protectora) un título $\geq 1/40$ o un incremento de 4 veces el título post vacunal comparando primera y segunda dosis de la vacuna. (14).

El procesamiento laboratorial se realizo en forma ciega, es decir el staff de laboratorio no conocía el origen de los sueros.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico SPSS versión 11.0. Se utilizó la chi cuadrada para contrastar proporciones (niveles de sero protección post-primera dosis vs. post-segunda dosis). Con corrección de Yates y prueba exacta de Fisher.

V. Definición de variables

Edad: expresada en meses

Género: Expresado como masculino y femenino

Medicación inmunosupresora concomitante

Estado nutricional

Antecedente de rechazo agudo

Tiempo pos-transplante: expresado en años

Estado nosológico previo: Expresado como ausencia o presencia y tipo de enfermedad de base previo a la administración de vacuna

Sitio de colocación de la vacuna: región deltoidea o muslo

Estado actual: estable con características citadas para la inclusión al estudio

VI. Resultados

El grupo de estudio consistió en 36 niños post transplantados con una media de edad al momento de recibir la vacuna de $13,4 \pm 3$ años. Veintiún pacientes (58%) fueron del sexo masculino y quince (42%) del femenino (relación masculino-femenino de 1,4/1. 25 niños (69%) eran residentes del Estado de México, 6 (17%) del Distrito Federal, y los restantes de estados del área central de la Federación [3 (8%) del Estado de Hidalgo, y 1 (3%) del Estado de Tabasco y Tlaxcala respectivamente]. La valoración antropométrica mostró que la relación talla/edad estuvo en el percentil 5 ± 9 (promedio puntaje Z: -3 ± 1), la de peso/edad en 32 ± 27 (promedio puntaje Z: $-0,8 \pm 1$), en tanto que la media de índice de masa corporal (IMC) de la población estuvo en el percentil 67 ± 31 (promedio puntaje Z: $1,2 \pm 4$).

El grupo testigo lo formaron 35 niños sanos que acudían a la guardería del Hospital Infantil de México Federico Gómez (18 niñas y 17 varones), proporción femenino/masculino de 1.1/1 con un promedio de edad al momento de recibir la vacuna de 30 ± 11 meses (límites: 11 - 48 meses). Estos presentaban los siguientes datos antropométricos: Promedio del percentil talla/edad de 16 ± 9 (promedio puntaje Z: $-1 \pm 0,3$), el de peso/edad en 61 ± 22 (promedio puntaje Z: $0,3 \pm 0,6$). El promedio del percentil para peso/talla fue de 83 ± 21 (promedio puntaje Z: $1,3 \pm 0,9$) y el promedio de IMC (índice de masa corporal) de 86 ± 19 (promedio puntaje Z: $1,4 \pm 0,8$). Todos los niños del grupo testigo se encontraban sanos al momento de recibir la vacuna y no tenían el antecedente de haber recibido previamente la vacuna anti influenza.

De los pacientes transplantados, en veinte y ocho (78 %) no se dilucidó el diagnóstico etiológico de base que condujo a Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT); de los casos en los que se arribó al diagnóstico de la causa, la aplasia renal bilateral, el síndrome nefrótico y la uropatía obstructiva se diagnosticaron cada una de ellas en dos pacientes respectivamente; un paciente tuvo como antecedente un ganglioneuroblastoma con infiltración renal y otro una glomerulonefritis rápidamente progresiva. 30 pacientes fueron ingresados al programa de diálisis peritoneal crónico ambulatorio (DPCA) previo al trasplante renal, durante una media de tiempo $11,3 \pm 10$ meses (límites: 1mes - 43 meses); 8 pacientes (incluyendo dos que anteriormente estuvieron con DPCA) recibieron hemodiálisis durante $7,8 \pm 8,3$ meses (límites: 1mes - 22 meses).

4 pacientes (11 %) recibieron órgano de donador cadavérico y los restantes 32 (89 %) lo recibieron de un donador vivo relacionado de los cuales en el 44% de los casos resulto la madre, en el 25 % el padre, en 11 % fueron hermanos, en tanto que otros familiares lo fueron en el 8%.

El tiempo medio transcurrido desde el trasplante renal al momento de recibir la vacuna fue de $2,8 \pm 1,6$ años (mediana de 2,4 años). Dos pacientes (5,5%) se hallaban en el sexto mes post-trasplante, 3 (8,3 %) entre 7 meses y 1 año (promedio de tiempo post trasplante: 8,4 meses), 9 (25%) se entre 1 y 2 años (promedio de tiempo post trasplante: 17,5 meses) y veinte y dos (61%) tenían mas de dos años del transplantado (promedio de tiempo post trasplante: 3,7 años). **Tabla 6**

Al analizar las complicaciones post-trasplante, se observó rechazo durante el primer año en 15/36 pacientes (42%), de los cuales 7/36 (19%) presentaron un solo evento de rechazo, 6/36 (17%) dos eventos, y 2/36 (6%) en 3 ocasiones. Durante el segundo año post trasplante se observó episodio de rechazo en un solo paciente (3%). El manejo de cada episodio consistió en bolos de metilprednisolona (media de 20 mg/Kg/día, 3 días). El último evento de rechazo se había presentado en promedio 2,7 años antes de recibir la primera dosis de la vacuna.

Todos los pacientes se hallaban bajo tratamiento inmunosupresor el cual consistió básicamente en prednisona más dos inmunosupresores. En este sentido, al momento de recibir la vacuna 34 pacientes (94%) se hallaban recibiendo prednisona (dosis promedio: $0,03 \pm 1,50$ mg/kg/día), 25 pacientes (69%) ciclosporina (dosis promedio: $3,82 \pm 2,22$

mg/kg/día), 19 pacientes (53%) micofenolato mofetil (dosis promedio: 848 ± 257 mg/m²sc), 14 pacientes (39%) azatioprina (promedio: $1,07$ mg/kg/día $\pm 0,46$); 11 pacientes (31%) tacrolimus (promedio: $0,37$ mg/kg/día $\pm 0,71$) y 4 pacientes (11%) sirulimus (promedio: $0,66$ mg/kg/día $\pm 0,03$). La mayoría se encontraban recibiendo uno de los siguientes esquemas: ciclosporina + azatioprina + prednisona: 12 (33%) o ciclosporina + micofenolato + prednisona: 11 (31%). Las diferentes combinaciones de inmunosupresores están detalladas en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Combinación de inmunosupresores en niños con trasplante renal

Combinación de inmunosupresores	Numero de pacientes
ciclosporina + azatioprina + prednisona	12
ciclosporina + micofenolato + prednisona	11
micofenolato + tacrolimus + prednisona	5
tacrolimus + sirulimus + prednisona	2
azatioprina + tacrolimus + prednisona	2
micofenolato + tacrolimus	1
Okt3 + sirulimus + prednisona	1
ciclosporina + prednisona	1
ciclosporina + sirulimus + prednisona	1

La totalidad de la población se hallaba asintomática y estable al momento de recibir la vacuna. Ninguno se encontraba recibiendo terapia antiviral por actividad de Citomegalovirus (CMV). Al analizar la biometría hemática pre inmunización, ningún paciente se hallaba leucopénico, neutropenico y-o linfopénico. Los recuentos medios de leucocitos, neutrofilos y linfocitos sanguíneos fueron de $6755/\text{mm}^3$ ($\pm 1314/\text{mm}^3$), $3305/\text{mm}^3$ ($\pm 98/\text{mm}^3$), y $2775,85/\text{mm}^3$ ($\pm 82/\text{mm}^3$) respectivamente.

Respuesta de anticuerpos a la vacuna anti-influenza:

En el grupo de pacientes transplantados, 9 (25%) presentaban en el suero basal niveles protectores ($\geq 1/40$) de anticuerpos contra la cepa A (H1N1), 33 (92%) pacientes tenían niveles protectores para la cepa A (H3N2) (de los cuales 15 con un título $\geq 1/320$) y 29 (81%) pacientes lo presentaban contra la cepa B (de los cuales 9 pacientes presentaron un título $\geq 1/320$) (ninguno de estos pacientes habían recibido la vacuna anti Influenza anteriormente). En el grupo testigo (que en 35 casos se obtuvieron solamente las muestras basales y post-primera dosis de la vacuna y en 13 pacientes se obtuvieron además el control post segunda dosis de la misma), mostró que 5 (14%) presentaban valores seroprotectores ($\geq 1/40$) para A (H1N1) (niveles protectores basales pacientes transplantados vs. controles p: 0.40), 21(60%) lo presentaban contra A (H3N2) (transplantados vs. controles p < 0.05) y 3 (9%) para la cepa B (transplantados vs. controles sanos p < 0.05).

Pacientes transplantados

Posterior a la primera dosis de la vacuna:

Una vez completado tres semanas posteriores a la administración de la primera dosis de la vacuna (**Tabla 7**), en el grupo de transplantados 9 pacientes que ya tenían niveles seroprotectores contra A (H1N1), 3 (33%) presentaron seroconversión, 3 (33%) mantuvieron el mismo nivel basal, 2 (22%) incrementaron al doble y en 1 (11%) disminuyó el 50% del valor inicial. De los restantes 27 pacientes que no tenían niveles protectores basales de anticuerpos contra A (H1N1), 22 (81%) presentaron seroconversión y los restantes 5 (19%) no montaron respuesta.

De 33 pacientes transplantados que ya tenían seroprotección contra A (H3N2), 16 (48%) presentaron seroconversión, 13 (39%) mantuvieron el mismo valor basal y los restantes 4 (12%) presentaron incremento de dos veces el título basal. Los restantes 3 pacientes transplantados quienes en suero basal no tenían protección contra A (H3N2) mostraron seroconversión luego de la administración de la primera dosis de la vacuna.

De los 29 pacientes transplantados que presentaban seroprotección basal contra la cepa B del virus influenza, 20 (70%) seroconvirtieron, 7 (24%) mantuvieron los valores iniciales,

1 (3%) aumento el título al doble y 1 (3%) presentó disminución ≥ 4 veces el título inicial. La totalidad de los 7 pacientes transplantados sin títulos protectores basales presentaron seroconversión.

Respuesta del grupo testigo a la primera dosis de la vacuna:

En el grupo testigo 5 pacientes que ya tenían niveles seroprotectores de base contra A (H1N1) presentaron seroconversión (seroconversión transplantados versus testigo $p \leq 0.03$), los restantes 30 niños sin niveles protectores (H1) de inicio, 14 (47%) presentaron seroconversión (seroconversión transplantados vs. testigo $p: 0.01$), 7 (23%) se mantuvieron negativos, 5 (17%) aumentaron el valor una vez y 4 (13%) lo doble.

De los 21 pacientes del grupo testigo con niveles seroprotectores de base contra la cepa A (H3N2), 17 (81%) presentaron seroconversión (seroconversión transplantados vs. testigo $p: 0.03$), 3 (14%) mantuvieron el valor basal y 1 (5%) lo incremento al doble.

Los restantes 14 niños sin niveles protectores contra A (H3N2), 6 (43%) presentaron seroconversión (seroconversión transplantados vs. testigo $p: 0.2$), 4 (29%) aumentaron una vez el valor y 4 (29%) se mantuvieron sin respuesta a la vacuna.

En 3 niños del grupo testigo con títulos protectores iniciales contra la cepa B, 1 (33%) seroconvirtió (seroconversión transplantados vs. testigo $p: 0.2$) y 2 (67%) se mantuvieron negativos. Los restantes 32 niños sin títulos protectores iniciales contra la cepa B, 19 (59%) permanecieron sin responder, 12 (38%) presentaron seroconversión (seroconversión transplantados vs. testigo $p: 0.03$) y 1 (3%) incremento el valor inicial una vez. En resumen posterior a la administración de la primera dosis de la vacuna 25/36 (69%) niños transplantados presentaron seroconversión contra A (H1N1), 19/36 (53%) lo presentaron contra A (H3N2) y 27/36 (75%) contra la cepa B.

Posterior a la segunda dosis de la vacuna (pacientes transplantados)

Los sueros tomados entre las 4-8 semanas de haber recibido la segunda dosis de la vacuna anti influenza (**Tabla 8**) mostró que de los nueve pacientes con niveles seroprotectores basales contra A (H1N1), 5 (56%) mantuvieron el mismo título de anticuerpos obtenido tras la administración de la primera dosis de la vacuna (V1), 2 (22%) presentaron nueva seroconversión [aumento ≥ 4 veces el título obtenido con V1]

(seroconversión transplantados vs. testigo p: 0.6) , 1(11%) incremento al doble el valor post V1 y 1 (11%) disminuyó (> 4 veces el mismo). Los restantes 27 pacientes transplantados sin niveles basales protectores contra A (H1N1), en 14 (52%) disminuyeron los títulos obtenidos post V1 (> 4 veces el valor: 9 pacientes y 5 con descenso del 50% del título), 4 (15%) mantuvieron el valor post V1, 4 (15%) continuaron negativos (no presentaron seroconversión con dos dosis de la vacuna), 3(11%) volvieron a presentar seroconversión y 2 (7%) aumentaron al doble el obtenido con V1. Al comparar los títulos obtenidos con la segunda dosis de la vacuna y los valores basales de transplantados que previamente tenían seroprotección contra A (H1N1) se comprobó que de los nueve transplantados (con títulos protectores basales contra H1N1), 3 (33,3%) seroconvirtieron, 3(33,3%) mantuvieron el valor inicial y 3(33,3%) incrementaron al doble el título de base. Así también al comparar lo mismo en los restantes 27 transplantados sin niveles protectores basales contra A se comprobó que 22 (81%) pacientes presentaron seroconversión y los restantes 5 (19%) pacientes mantuvieron valores no seroprotectores.

De los 33 pacientes con niveles basales protectores contra A (H3N2), 21 (64%) mantuvieron el mismo título de anticuerpos obtenido post V1, 4 (12%) volvieron a presentar seroconversión (incremento ≥ 4 veces el título post V1), 4 (12%) aumentaron este valor al doble y en 4 (12%) pacientes se vieron disminuidos ≥ 4 veces. En los restantes 3 pacientes transplantados sin niveles iniciales de protección contra A (H3N2), 2 (67%) aumento dos veces el valor obtenido post V1 y 1(33%) no presento cambios manteniendo el valor de inicio. Al realizar la comparación de los títulos obtenidos con la segunda dosis de la vacuna (V2) y los niveles basales en los pacientes que previamente se encontraban protegidos contra A (H3N2) se comprobó que 17 (52%) presentaron seroconversión, 11(33%) mantuvieron el mismo valor, 4(12%) aumentaron al doble y 1 (3%) presento disminución (> 4 veces). En los restantes 3 pacientes transplantados sin títulos protectores basales contra A (H3N2) al realizar la comparación entre los títulos obtenidos con V2 y los niveles basales se comprobó que los 3 (100%) niños presentaban seroconversión.

Entre los 29 pacientes transplantados que estaban sero protegidos inicialmente contra B, 16 (55%) mantuvieron el mismo valor obtenido post V1, en 8 (28%) disminuyo, 3 (10%) presentaron nueva seroconversión y 2 (7%) lo incrementaron al doble. Los restantes 7 pacientes transplantados sin basales protectores contra la cepa B, 4 (57%) mantuvieron el mismo valor obtenido post V1, 1(14%) presento nueva seroconversión, 1(14%) aumento al doble y en 1(14%) disminuyo el titulo > 4 veces. Comparando en los pacientes transplantados los títulos obtenidos con V2 contra B y los niveles basales se comprobó que de los 29 transplantedos con niveles seroprotectores basales contra B, 19 (66%) seroconvirtieron, 4 (14%) no presentaron cambios, 4(14%) incrementaron dos veces y 2 (7%) disminuyeron los valores > 4 veces. Asi también comparando lo mismo con los 7 pacientes que inicialmente no estaban seroprottegidos contra la cepa B se comprobó que la totalidad (100%) presento seroconversión. En resumen, posterior a la administración de la segunda dosis de la vacuna en los pacientes transplantados 5/36 (14%) presentaron nuevos incrementos al cuádruplo del valor obtenido con V1 contra A (H1N1), 4/36 (11%) lo presento contra A (H3N2) y 4/36 (11%) lo presento contra la cepa B. En el momento de comparar los títulos obtenidos con la segunda dosis de la vacuna y los niveles basales 25/36 (69%) niños presentaron seroconversión contra A(H1N1), 20/36 (56%) lo presentaron contra A (H3N2) y 26/36 (72%) contra la cepa B.

Respuesta inmunológica del grupo testigo contra la vacuna anti influenza:

Post segunda dosis de la vacuna:

En el grupo testigo (solo 13 niños completaron la tercera muestra) de los 2 que basalmente presentaban títulos protectores contra A (H1N1) 1 (50%) mantuvo el nivel de seroconversión obtenido con V1 y 1(50%) disminuyo el obtenido con V1. Los restantes 11 niños sin títulos protectores basales contra A (H1N1), 5 (45%) disminuyeron los títulos obtenidos con V1, 4 (36%) lo mantuvieron, 1(9%) lo incremento al doble y 1 (9%) presento nueva seroconversión (incremento al cuádruplo del valor obtenido con V1)

Al realizar la comparación entre los transplantados (con títulos basales de seroprotección contra A (H1N1) entre los títulos obtenidos con V2 (contra A (H1N1) y los niveles basales se comprobó que los dos (100%) niños presentaron seroconversión. Al realizar lo

mismo con los 11 niños restantes sin niveles protectores basales contra A (H1N1), 8 (73%) presentaron seroconversión, 2 (18%) se mantuvieron sin responder y 1 (9%) incremento el título al doble.

De los 9 niños que presentaban títulos de anticuerpos protectores basales contra A (H3N2) 7 (78%) mantuvieron el valor de seroconversión obtenido con V1 y 2 (22%) disminuyeron los valores al doble (seroconversión transplantados vs. testigo p: 0.5).

El resto de los 4 niños del grupo testigo que no presentaban títulos protectores basales, 2(50%) disminuyeron los títulos obtenidos con V1, 1(25%) se mantuvo negativo y 1(25%) lo aumento una vez. Al realizar la comparación entre los títulos obtenidos con V2 y los basales en los niños que previamente se encontraban seroprottegidos contra A (H3N2), 4 (44%) presentaron seroconversión (seroconversión transplantados versus testigo p: 1), 4(44%) mantuvieron el título basal y 1 (12%) lo incremento al doble. Al realizar los mismo con los 4 pacientes que no tenían títulos protectores iniciales contra A (H3N2), 2 (50%) presentaron seroconversión y 1 (25%) aumento el título una vez y 1 (25%) se mantuvo sin responder.

El único niño con título protector contra la cepa B presento disminución > 4 veces el valor obtenido con V1 (seroconversión transplantados vs. testigo p: 1). Los restantes 12 niños del grupo testigo que no presentaban títulos basales protectores contra la cepa B, 5 (42%) disminuyeron los títulos obtenidos con V1, 2 (17%) presentaron nueva seroconversión (seroconversión transplantados vs. testigo p : 1), 2(17%) pacientes mantuvieron igual título obtenido con V2, 2(17%) aumentaron el valor una vez y 1(8%) incremento el título al doble. Al realizar la comparación de los títulos obtenidos con V2 y los niveles basales en el paciente que inicialmente tenia seroprotección contra la cepa B se corrobora seroconversión (100%). Al realizar los mismo con los restantes 12 pacientes sin títulos protectores basales contra la cepa B se comprobó que 6 (50%) presentaron seroconversión, 4 (33%) lo incremento una vez y 2 (17%) lo incrementaron al doble. En resumen luego de la segunda dosis de la vacuna en los niños del grupo testigo se comprobó que 1/13 (8%) presento nueva seroconversión (incremento al cuádruplo el valor obtenido con V1) contra A (H1N1), 2/13(15%) lo presento contra B y ninguno lo presento contra la cepa A (H3N2). Al realizar la comparación entre los títulos obtenidos con dos dosis de la vacuna y los niveles basales se comprobó que 10/13 (77%) presento

seroconversión contra A (H1N1), 6/13 (46%) lo presento contra A (H3N2) Y 7/13 (54%) lo presento contra la cepa B.

Efectos secundarios relacionados al empleo de la vacuna en la población de estudio (pacientes transplantados): Los efectos secundarios ocasionados por la vacuna no fueron buscados primariamente en el estudio por lo cual los hallazgos fueron secundarios. En este sentido 10/36 (28%) pacientes han tenido control de creatininemia posterior a la administración de la primera dosis de la vacuna. Se corrobora que 5/10 (50%) pacientes (Tiempo promedio post trasplante previo a la vacuna: 2,2 años) presentaron aumento de la creatinina (promedio 0,14 unidades) en una media de tiempo de 12,2 días. 2/10 (20%) pacientes (Tiempo promedio post trasplante previo a la vacuna: 2,2 años) presentaron disminución de la creatinina (promedio 0,4 Unidades) en una media de tiempo de 11,5 días y en el 30% restante (Tiempo promedio post trasplante previo a la vacuna: 3 años) no fue encontrado variación de la función renal en un promedio de tiempo de 28 días.

Tabla 4

Tabla 4: Control de la funcionalidad renal posterior a la administración de la primera dosis de la vacuna anti Influenza

Creatinina basal	Vacuna 1 (V1) fecha	Creatinina post V1	Días de diferencia	Variación de creatinina
0,9 (15-11-04)	15-11-04	1,1 (16-11-04)	1	0,2 (aumento)
1,4 (15-11-04)	15-11-04	1,5 (25-11-04)	10	0,1 (aumento)
1,3 (13-09-04)	10-01-05	1,5 (15-01-05)	5	0,2 (aumento)
1,6 (26-10-04)	14-12-04	1,6 (25-01-05)	41	Igual
2,1 (14-10-04)	20-11-04	1,5 (29-11-04)	9	0,6 (disminución)
1 (24-11-04)	15-12-04	1 (29-12-04)	14	Igual
1,5 (13-10-04)	29-11-04	1,3 (13-12-04)	14	0,2 (disminución)
1,4 (13-12-04)	13-12-04	1,5 (17-01-05)	34	0,1 (aumento)
1,5 (13-10-04)	10-11-04	1,6 (22-11-04)	11	0,1 (aumento)
1,1 (13-12-04)	15-12-04	1,1 (14-01-05)	29	Igual

Así también fueron encontrados control de la funcionalidad renal posterior a la administración de la segunda dosis de la vacuna en 8/36 (22,2%) pacientes. En 2/8 (25%) pacientes (Tiempo promedio post trasplante al recibir la vacuna: 6,5 meses) fueron encontrados aumento de la creatinina (promedio 0,3 unidades) en una media de tiempo de 24 días y en el restante 75% de los pacientes (promedio de tiempo post trasplante al

momento de recibir la vacuna: 1,5 años) se encontró disminución de la creatininemia (promedio: 0,1 unidades) en una media de tiempo de 39 días. **Tabla 5 y 6**

Tabla 5: Control de la funcionalidad renal posterior a la administración de la segunda dosis de vacuna anti Influenza

Creatinina basal	Vacuna 2 (V2) fecha	Creatinina Post V2	Días de diferencia	variación de creatinina
1,1 (18-11-04)	14-12-04	1(13-01-05)	29	0,1 (disminuyo)
1,4 (08-11-04)	09-12-04	1,3 (10-01-05)	31	0,1 (disminuyo)
1,3 (08-11-04)	06-12-04	1,4 (17-01-05)	41	0,1 (aumento)
1 ((28-10-04)	09-12-04	0,9 (09-02-05)	60	0,1 (disminuyo)
1,1 (08-11-04)	08-12-04	1,3 (15-12-04)	7	0,2 (aumento)
1,6 (08-11-04)	06-12-04	1,4 (04-01-05)	28	0,2 (disminuyo)
1,1 (10-11-04)	14-12-04	1 (10-01-05)	28	0,1 (disminuyo)
2,1 (08-11-04)	14-12-04	2 (14-02-05)	60	0,1 (disminuyo)

Tabla 6: Tiempo post trasplante al momento de recibir la primera dosis de la vacuna anti Influenza
n: 36 pacientes

Tiempo post trasplante	Cantidad de pacientes y %
≤6 meses	2 (5,5%)
> 6 ms – 1 año	3 (8,3%)
> 1 a – 2 años	9 (25%)
> 2 años	22 (61%)

VII. Discusión

El virus influenza continúa siendo causa de morbimortalidad donde las edades extremas son las más importantes en relación a las complicaciones. Los pacientes con algún grado de inmunosupresión como el caso de los transplantados renales presentan un incremento en la susceptibilidad por infecciones virales, incluyendo el virus influenza. Esta infección viral, se ha mencionado que puede provocar el rechazo del órgano injertado (51)

La manera mas efectiva de prevenir la infección es a través de la vacuna sin embargo existen controversias sobre la seguridad y la eficacia de la misma en pacientes inmunosuprimidos. Estudios previos sobre la vacuna anti influenza realizado en pacientes inmunosuprimidos han demostrado que su empleo es seguro (13-22) y existe consenso que los niños transplantados deben recibir anualmente la vacuna anti influenza.

Un aspecto importante es el grado de respuesta inmunológica montada por los inmunosuprimidos contra la vacuna. En diferentes estudios y dependiendo del tipo de vacuna anti influenza y las diferentes cepas circulantes del virus, se han comprobado seroconversión entre 29% y 75% (estudio elaborado con pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia) comparando con respuestas del 70% y 90% en niños sanos (43-44)

Ha existido discrepancia entre los niveles protectores de seroconversión de la vacuna influenza. En años anteriores quedaba la duda que si los niveles de seroconversión 1/40 en respuesta a la vacuna considerado protector para niños sanos lo sería también para niños inmunocomprometidos. En un estudio el 24% de los niños no inmunizados con cáncer, presentaron infección por influenza a pesar de tener títulos probados $\geq 1/32$, sin embargo otro estudio reporta una incidencia de enfermedad parecida a la gripe en solo el 10% de los niños inmunizados con leucemia comparado con el 46% de los niños no inmunizados (33).

En nuestro estudio hemos tomado títulos de anticuerpos $\geq 1/40$ o bien el incremento de 4 veces el titulo basal para hablar de una seroconversión y hemos observado una buena respuesta de los transplantados renales a las diferentes cepas del virus incluidos en la vacuna e iguales a las montadas por los niños del grupo testigo para la cepa A (H3N2)

(transplantados: 53% versus testigo: 54%) y B (transplantados 75% versus testigo 66%) posterior a la administración de la primera dosis de la vacuna, sin embargo y posterior a la aplicación de la primera dosis de la vacuna, la respuesta inmunológica contra la cepa A (H1N1) fue del 69% en los transplantados y de 54% en el grupo testigo siendo una diferencia significativa..(Tabla 7)

Tabla 7: Comparación de seroconversión en relación a título de anticuerpos basales tras la aplicación de la primera dosis de la vacuna anti influenza en transplantados vs. testigo.

Transplantados						
Títulos protectores basales ($\geq 1/40$)	A (H1N1) 9/36	% 25	A (H3N2) 33/36	% 92	B 29/36	% 81
Seroconversión post 1ra dosis de la vacuna	3/9	33	16/33	48	20/29	69
Testigo						
Títulos protectores basales ($\geq 1/40$)	5/35	14	21/35	60	3/35	9
Seroconversión post 1ra Dosis de la vacuna	5/5	100	17/21	81	1/3	33
Valor de p	0.03		0.03		0.26	
Transplantados sin títulos protectores Basales						
Seroconversión post V1	27/36	75	3/36	8	7/36	19
Testigo sin títulos protectores basales						
Seroconversión post V1	14/30	47	6/14	43	12/32	38
Valor de p	0.01		0.20		0.003	

Se corrobora entonces una excelente respuesta inmunológica en los pacientes transplantados comparables con el grupo testigo, existiendo diferencia solamente con la respuesta contra la cepa A (H1N1), la misma pudiera explicarse por la diferencia de mayor edad en este grupo de pacientes.

Al analizar estos resultados se observa que un número no despreciable de la población en estudio responde en forma efectiva a la vacuna y al compararlos con el grupo testigo por lo menos la respuesta a una de las cepas es igualable a la observada en niños sanos.

Otro punto de consideración es la necesidad en los niños transplantados de aplicar dos dosis de la vacuna en el intento de mejorar la respuesta inmunológica, según varios estudios (34 – 35) realizados en pacientes oncológicos la respuesta es muy variada pero se demuestra que dos dosis es mejor que una.

En este sentido y comparando la nueva seroconversión 4 - 8 semanas después de administrar la segunda dosis de la vacuna en los dos grupos de pacientes con títulos protectores basales para las tres cepas [A (H1N1), A(H3N2) y B] no fueron hallados diferencias significativas, ni tampoco al compararlo con los niveles basales. Así también al analizar a los pacientes sin títulos protectores de anticuerpos basales contra la cepa B comparando transplantados y grupo testigo no existió diferencia no obstante si se comparaban los títulos obtenidos con la segunda dosis de la vacuna contra la cepa B y los niveles basales en los grupos citados existió significancia estadística ya que el 100% de los transplantados presentaron seroconversión versus 62% de los niños sanos. (**Tabla 8**)

Tabla 8: Comparación de nueva seroconversión en relación a título obtenido con V1 tras la segunda dosis de la vacuna anti influenza en transplantados vs. testigo.

Transplantados						
Títulos protectores basales ($\geq 1/40$)	A (H1N1) 9/36	% 25	A (H3N2) 33/36	% 92	B 29/36	% 81
Nueva seroconversión con 2da dosis de la vacuna	2/9	22	4/33	12	3/29	10
Testigo						
Títulos protectores basales ($\geq 1/40$)	2/13	15	9/13	69	1/13	8
Seroconversión post 2da Dosis de la vacuna	0	0	0	0	0	0
Valor de p	0.15		0.31		0.54	
Transplantados sin títulos protectores Basales						
2da Seroconversión post V2	3/27	11	0	0	1/7	14
Testigo sin títulos protectores basales						
Seroconversión post V2	1/11	9	0	0	2/12	17
Valor de p	1.0		No valorable		1.0	

En cuanto a los efectos secundarios provocados por la vacuna en pacientes transplantados ha sido demostrado en pacientes con infección por el VIH un incremento transitorio de la carga viral en asociación a la vacuna anti influenza con retornos a los niveles previos 2 – 4 semanas post vacunación. Aunque esta observación aconseja cautela en la utilización

de biológicos en inmunocomprometidos, la eficacia de la vacuna anti influenza en este grupo de pacientes ha quedado demostrado así como también su seguridad (54)

En recientes reportes (57-58) donde se valoró la presencia de efectos adversos post administración de vacuna anti influenza, se ha reportado en 32 (19%) de 170 centros efectos adversos asociados a la vacuna y entre estos se citan enfermedad parecida a influenza en 26 centros y rechazo agudo del trasplante por 10 centros. Recientemente un estudio preliminar realizado en Alemania (58) donde valoraron riesgo/beneficio de la aplicación de vacuna Influenza en pacientes post transplantados renales, observaron seroconversión protectora de la vacuna contra la infección pero además incremento en los niveles de creatinina al día 7 post vacunación con descensos a la normalidad al día 28 posterior a la vacuna.

El objetivo inicial de nuestro estudio fue buscar la seroconversión contra la vacuna en base a los reportes buscamos alteraciones en la funcionalidad renal post aplicación de la vacuna en forma secundaria. Al momento de tomar la primera muestra de sangre y aplicar la vacuna la totalidad de los pacientes transplantados presentaban funcionalidad renal normal. Posterior a la primera dosis de la vacuna en 5/10 (50%) pacientes presentaron incremento de la creatinina de 0.1 mg/ml, la cual no es significativa dado que la variación del método es de ± 0.2 mg. En resumen, aunque encontramos un incremento de la creatinina en 14% y 6% de los pacientes transplantados post primera y segunda dosis de la vacuna anti influenza respectivamente, dichos incrementos no fueron significativos.

VIII. Conclusión

El presente estudio demuestra que los niños transplantados renales en respuesta a la vacuna trivalente inactivada anti influenza, presenta una tasa de seroconversión comparable a niños sanos. Además que la aplicación de una segunda dosis de la vacuna no mejora significativamente los niveles de seroconversión en transplantados renales. Y en este estudio no se confirmó reportes recientes del efecto deletéreo de la vacuna anti influenza sobre la función renal en pacientes transplantados.

ANEXOS

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Gráfico 1: relación sexo masculino/femenino
n: 36 pacientes

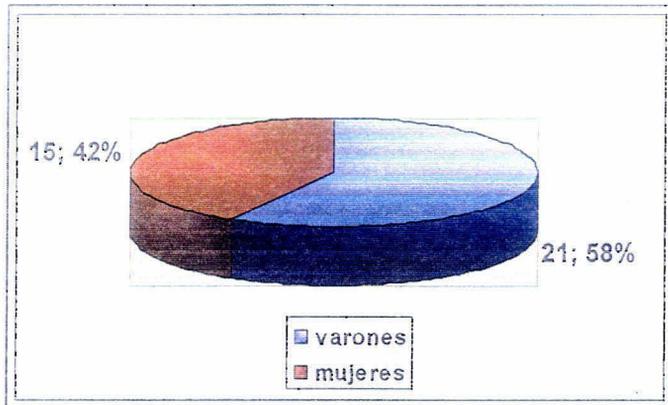


Gráfico 2: Procedencia de pacientes transplantados

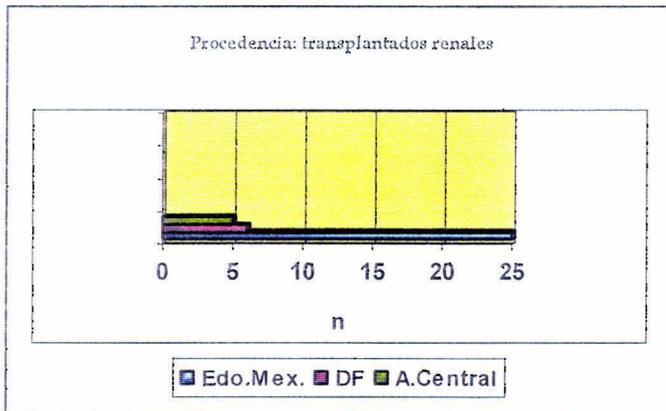
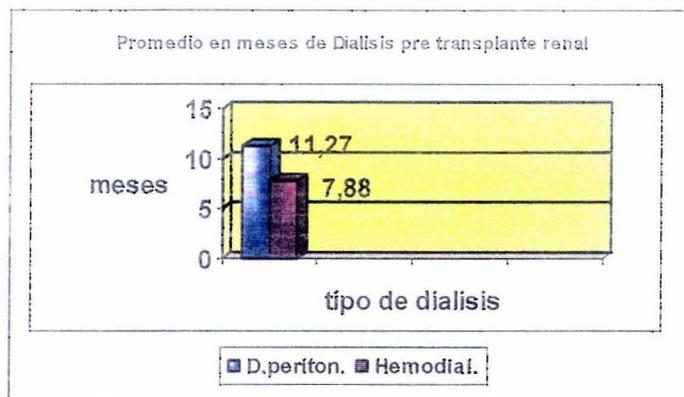
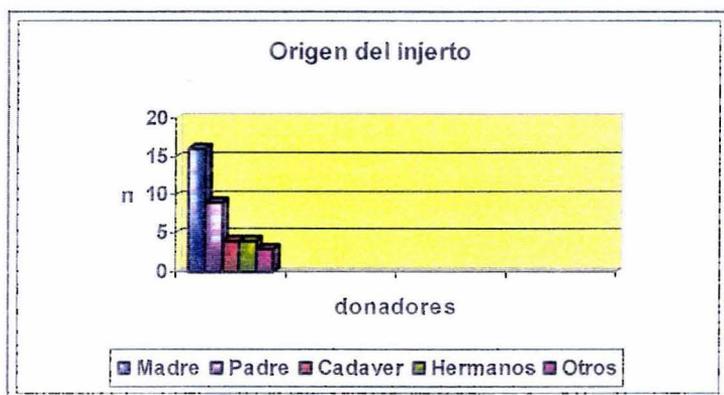


Gráfico 3: Promedio de diálisis pre trasplante



-36-

Gráfico 4: Origen del injerto



BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFIA

- 1- CDC .Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP). MMWR 2004;53 (RR06): 1-40
- 2- CDC. Update: Influenza activity. United States, 2003-2004 Season. MMWR 52 (49): 1197-1202
- 3- Izurieta HS, Thompson WW,Kramarz P et al: influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 2000;342:232-239
- 4-Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. Pediatrics. 2000;342:232-239
- 5- Kempe A, Hall CB, Mac Donald NE, et al. Influenza in children with cancer. J Pediatrics.1989; 115:33-9
- 6- Feldman S, Webster, RG, Sugg M. Influenza in children and young adults with cancer .Cancer 1997; 39: 350-3
- 7- Potter MN, Foot, ABM, Oakhill. Influenza A and the virus associated haemophagocytic syndrome: cluster of the three cases in children with acute leukemia. J Clin Pathol 1991;44:297-9
- 8- Hurwitz ES, Haber M,Chang A et al. Studies of the 1996-1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response protection against infection,and clinical effectiveness. J Infect Dis.2000;182:1218-1221

- 9- Berstein DI, Zahradnik JM, De Agnelis CJ, Cherry JD. Clinical reactions and serologic responses after vaccination with whole- virus or split-virus influenza vaccines in children aged 6 to 36 months. *Pediatrics* 1982;69:404-408
- 10- White T,Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics*. 2000;106 (5): 973- 976
- 11- Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6 to 30 month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1113-1117
- 12- Kramarz P, De Stefano F,Gargiullo PM,et al. Influenza vaccination in children with asthma in health maintenance organizations. *Vaccine Safety Datalink Team Vaccine*. 2000;18: 2288-2294
- 13- Neuzil KM, Dupnt WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection,1985 to 1990: The pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:733-740
- 14- Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1608-1661
- 15- Gensheimer KF, Meltzer MI, Postema AS, Strikas R. Influenza pandemic preparedness. *Emerg Infect Dis* 2003;9 (12): 1645-1648
- 16- Gross PA,Gould L, Brown AE. Effect of cancer chemotherapy on the immuneresponse to influenza virus vaccine:review of publish studies. *Rev Infect Dis* 1985;7:613-618

- 17- Borella L, Webster RG. The immunosuppressive effects of long term combination chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Cancer Res* 1971;31:420-6
- 18- Chisholm JC, Devine T, Charlett A, Pinkerton CR, Zambon M: Response to influenza immunization during treatment for cancer. *Arch Dis Child* 2001;84:496-500
- 19- Santos, JI. Nuevo esquema de vacunacion en Mexico. *Salud Publica de Mexico* 1999;41:1-2
- 20- Aymard- Henry M, Coleman MT, Dowdle WR, Laver WG, Schild GC, Webster RG. Influenza virus neuraminidase-inhibition test procedures. *Bull WHO* 1973;48:199-202
- 21- Douglas AR. Assay of neuraminidase (NA) activity and neuraminidase inhibition test. In Report of the WHO International Collaborative Center for Reference and Research on the influenza Virus at Mill Hill. London: NIMR, 1993
- 22- Hall CB. Influenza: a shot or not? *Pediatrics* 1987;79: 564-566
- 23- Frank AL, Taber LH, Wells CR et al. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis* 1981;144:433-441
- 24- Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-1282
- 25- Longini IM Jr, Koopman JS, Monto AS, Fox JP. Estimating household and community transmission parameters for influenza. *Am J Epidemiol* 1982;115:736-751
- 26- Glezen WP. Considerations of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev Infect Dis* 1980;2:408-420

- 27- Mullooly JP, Barrer WH. Impact of type A influenza on children: A retrospective study. *Am J Public Health* 1982;72:1008-1016
- 28- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004;53/RR-6: 1-40
- 29- American Academy of Pediatrics. *Influenza* 2003
- 30- Clements ML, Betts RF, Tierney EL, Murphy BR. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. *J Clin Microbiol* 1986;24:157-60
- 31- Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6 to 36 month old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1113-1117
- 32- Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: S66-S71
- 33- Botella L, Webster RG. The immunosuppressive effects of long term combination chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Cancer Res* 1971;31:420-6
- 34- Allison JE, Glezen P, Taber LH et al : Reactogenicity and immunogenicity of bivalent influenza A and monovalent influenza B virus vaccines in high risk children. *J Infect Dis* 1997;136 (suppl): S: 672-6
- 35- Sumaya CV, Williams TE, Brunell PA. Bivalent influenza vaccine in children with cancer. *J Infect Dis* 1997: 136 (suppl): S: 656-60

- 36- Gross PA, Lee H, Wolff JA, et al. Influenza immunization in children with cancer. *J Infect Dis* 1978; 92:30-5
- 37- Smithson WA, Siem RA, Ritts RE, et al. Response to influenza virus immunization in children receiving chemotherapy for malignancy. *J Infect Dis* 1978; 93:632-4
- 38- Lange B, Shapiro SA et al. Antibody responses to influenza immunisation of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Infect Dis* 1979; 3:402-6
- 39- Steinerz PG, Brown AE, Gross PA et al. Influenza immunization of children with neoplastic diseases. *Cancer* 1980; 45: 750-6
- 40- Brown AE, Steiherz PG, Miller DR, et al. Immunization against influenza virus in children with cancer: results of a three dose trial. *J Infect Dis* 1982; 145:126
- 41- Brydak L, Rokicka -, Jackowska et al. Kinetics of humoral in children with acute lymphoblastic leukemia immunized with influenza vaccine in 1993 in Poland. *Leuk Lymphoma* 1997; 26: 163-9
- 42- Brydak LB, Rokicka Milewska R, Machala M et al. Immunogenicity of subunit trivalent influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ped Infect Dis J* 1998; 17:125-9
- 43- Gross PA. Reactogenicity and immunogenicity of bivalent influenza vaccine in one and two dose trials in children: a summary. *J Infect Dis* 1997; 136 (suppl): S 616-25
- 44- Engelhard D, Nagler A, Hardan I, et al. Antibody response to a two dose regimen of influenza vaccine in allogenic T cell- depleted and autologous BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11:1-5

45-. Neuzil Kathleen , MD, MPH, Dupont William D., PHD, Wright Peter, MD et al. Efficacy of inactivated and cold – adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J*, 2001;20:733-40

46- Glezen WP, Keitel WA, Taber LH et al. Age distribution of patients with medically-attended illnesses by sequential variants of influenza A/H1N1: comparison to age specific infection rates,1978-1979. *AM J Epidemiol* 1991;133:296-304

47- Wright PF, Thompson J, Karson DT. Differing virulence of H1N1 and H3N2 influenza strains. *Am J Epidemiol* 1980; 112:814-9

48- Mandell G, Bennett, Dolin R: *Enfermedades Infecciosas. Principios y Practica*.2002 5ta ed .Vol 2, Pág.:2221-2251

49- Red Book. 2003 Report of the Committeé on infectious diseases. 2003. ed 23, Pág.: 382-390

50- Pizzo Ph, Poplack D. *Principles and Practice of pediatric oncology*.2002. 4ta ed,pag:1239-1242

51- Aguado J M. *Infecciones en pacientes transplantados*. 2000.

52- Pien F, Berman St et al. *Infectious Disease Clinics of North America: Infections in patients with chronic renal failure*. 2001. Vol 15.Pag: 813-832.

53- Izurieta H, Thompson W et al. Influenza and rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.

54- Taskers S, Treanor J et al. Efficacy of Influenza Vaccination in HIV-infected persons. *Ann Intren Med* 1999;131:430-433

55- Keller M, Deveikis A, Cutillar GM et al. Pneumococcal and Influenza immunization and human immunodeficiency virus load in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000;19:613-618

56- Sullivan P, Hanson D, Dworkin M et al. Effect of Influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons. *AIDS* 2000,14:2781-2785

57- Poduval R, Josephson M.: Influenza vaccination practices in the transplant community. *American Journal of Transplantation Supplement* 2003,(3),5:300

58- Yahyazadeh A, Kotsch K et al. Influenza vaccination in kidney allograft patients: benefit or risk?. Abstract # 1177 Poster Board #Session: P 107-III. *Amer Journal Of Transplant Supplement* 2005(5),11: 456-457

59- Brydak L, Machala M. Humoral Response to Influenza Vaccination in Patients from High Risk Groups. (Review). *Drugs*. 60 (1): 35-53, July 2000

60- Aguado JM. Infecciones en Pacientes Transplantados. 2000 1ra ed. Edit Harcourt. Madrid España. Pág. 286

61- Masur DH, Cheigh JS, Staten bord. Infection following renal transplantation: a changing pattern. *Rev Infect Dis*. 1982;4:1208

62- Rubin RH. Infections disease complications of renal transplantation. *Kidney Int*. 1993;44:221-236

63- Gregoor PJ, Kramer P, Weimar W et al. Infections after renal allograft failure in patients with or without low dose maintenance immunosuppression. *Transplantation*. 1997;63:1528-1530

64- Hibberd PL, Rubin RH. Renal transplantation and related infections. *Semin Respir Infect*. 1993;8:216-224

65- Martinez M, Cisneros J, Gentil M et al. Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:1023-1028

66- Blohme I, Nyberg G, Jeason S et al. Adenovirus infection in a renal transplant patient. *Transplant Proc* 1992;24:295.