

11227
97



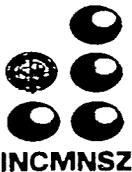
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

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

**SEGURIDAD DE LA VACUNACION CONTRA NEUMOCOCCO
Y VIRUS DE LA INFLUENZA EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO**

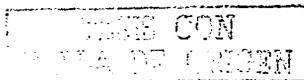
**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. ENRIQUE ORTIZ JIMENEZ**

TUTOR: DR. MARIO H. CARDIEL RIOS



MEXICO, D. F.

DICIEMBRE DE 2003





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DR. MARIO H. CARDIEL RÍOS.

TUTOR DE TESIS.



DR. ALFONSO GULLÍAS HERRERO.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA.



DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

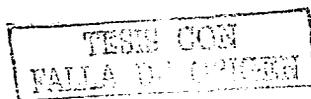


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

ÍNDICE

Resumen.....	4.
Introducción.....	5.
Antecedentes.....	7.
Neumonía adquirida en la comunidad.....	7.
Vacunación contra neumococo.....	7.
Infección por virus de la influenza.....	8.
Epidemiología de la influenza.....	8.
Inmunización contra influenza.....	9.
Inmunizaciones en Lupus Eritematoso Generalizado.....	10.
Justificación.....	10.
Pacientes y métodos.....	10.
Desenlaces de interés.....	11.
Análisis estadístico.....	12.
Resultados.....	13.
Seguridad de la inmunización.....	13.
Discusión.....	14.
Conclusiones.....	15.
Referencias bibliográficas.....	16.
Tablas y figuras.....	18.



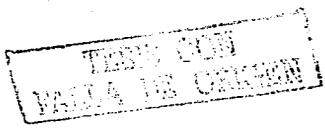
Resumen

Introducción: Aunque se ha descrito que la vacunación en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una práctica segura, existen reportes que asocian el desarrollo y/o exacerbación de la enfermedad con la inmunización. Por esta y otras razones, en la práctica médica cotidiana, solo un pequeño porcentaje de estos pacientes son vacunados. El objetivo de este estudio fue evaluar la reacción inmunológica y seguridad de la inmunización contra virus de la influenza y neumococo en pacientes con LEG:

Material y Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, clínico, no aleatorizado en el que se incluyeron 294 pacientes con LEG. Ciento cincuenta pacientes fueron vacunados contra neumococo y virus de la influenza y 144 pacientes se incluyeron en el grupo control. Se determinó el índice de actividad y grado de cronicidad del LEG así como la dosis y tipo de tratamiento inmunosupresor al momento del estudio. La reacción post-vacunación se evaluó a las dos semanas y el efecto sobre la actividad de la enfermedad se determinó cada tres meses durante un año mediante una escala validada, MEX-SLEDAI. La reacción inmunológica se estudió mediante la determinación de auto-anticuerpos al inicio y al mes de la inmunización en todos los pacientes vacunados y en un subgrupo de 30 pacientes del grupo control.

Resultados: No existieron diferencias significativas entre ambos grupos. En ambos grupos se observó una reducción en el índice de actividad de la enfermedad a partir del tercer mes la cual se mantuvo durante un año de seguimiento. No se observaron elevaciones en los niveles de anticuerpos anti-DNAc ni anti-nucleosomas. En los pacientes vacunados se observó un incremento en los títulos de anticuerpos anticardiolipinas y anti-B2GP-I de los isotipos IgM e IgA, sin encontrarse correlación clínica.

Conclusiones: La inmunización contra neumococo y virus de la influenza en pacientes con LEG es una practica segura.



Introducción

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

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

con estos, incluyendo los trabajadores de la salud (1), así como aquellos adultos sanos que deseen evitar la enfermedad (19)

Aunque algunos grupos han informado que la inmunización de pacientes con LEG parece una practica segura (9), se han descrito exacerbaciones e incluso se ha asociado el desarrollo de LEG tras el reto inmunológico potencial que podría representar la inmunización (8). Por ésta y otras razones no existen en la actualidad recomendaciones precisas de vacunación en LEG y en la practica médica cotidiana solo un pequeño porcentaje de estos pacientes son inmunizados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

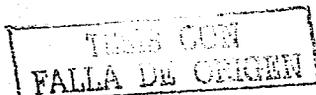
Antecedentes

Neumonía adquirida en la comunidad:

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

Vacunación contra neumococo:

Actualmente se cuenta con una vacuna compuesta por 23 antígenos capsulares de *S. pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6-B, 7-F, 8, 9-N, 9-V, 10-A, 11-A, 12-F, 14, 15-B, 17-F, 18-C, 19-A, 19-F, 20, 22-F, 23-F y 33-F), que representan entre el 85 y 90 % de los serotipos que causan neumonía en países desarrollados. A pesar de este recurso, la infección por *S. pneumoniae* es responsable de cerca de 3,000 casos de meningitis, 50,000 casos de bacteremia, 500,000 casos de neumonía y mas de 7 millones de casos de otitis media en Estados Unidos cada año (6). Por tal razón se ha propuesto que la vacunación contra neumococo sea considerada en todos los pacientes con alto riesgo, incluyendo adultos mayores de 65 años edad, pacientes con enfermedades crónicas como diabetes mellitus, enfermedades pulmonares y pacientes de menor edad en estado de inmunosupresión por cualquier causa (1). La aplicación de la vacuna anti-neumococcica se realiza por vía



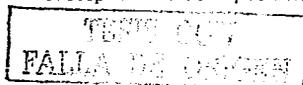
subcutánea o intramuscular a una dosis de 0.5 ml y puede ser administrada de manera conjunta con otras vacunas, de esta forma se han descrito niveles elevados de anticuerpos contra neumococo durante un periodo de hasta 5 años. Como efectos adversos a la aplicación de la vacuna polivalente se han reportado con mayor frecuencia, dolor y eritema en el sitio de la aplicación, otras reacciones menos frecuentes son fiebre y mialgias generalizadas, que en su mayoría no ameritan tratamiento médico.

Infección por virus de la Influenza:

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

Epidemiología de la Influenza:

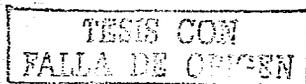
La influenza aparece en forma de brotes anuales de magnitud variable, dicho patrón refleja tanto la naturaleza cambiante del virus como la susceptibilidad de la población en un



tiempo determinado. El virus de la influenza se caracteriza por su capacidad para cambiar de manera periódica las características antigénicas de sus glicoproteínas de superficie, hemaglutinina y neuraminidasa. En el virus de la influenza A, se han descrito tres tipos de hemaglutininas, H-1, H-2 y H-3 y dos tipos de neuraminidasas N-1 y N-2. El virus B de la influenza posee una capacidad de variabilidad antigénica menor y solo se han descrito cambios en las glicoproteínas de tipo hemaglutinina. Los brotes de influenza causados por la infección del virus tipo B son generalmente menos extensos y están asociados a cuadros menos graves de la enfermedad que aquellos ocasionados por el virus A, en donde los brotes de influenza pueden afectar hasta al 50% de la población general. La prevalencia tan alta de influenza es responsable de una morbilidad elevada en la población general, con pérdidas económicas impresionantes secundarias a gastos por medicamentos, visitas médicas e incapacidad laboral. En poblaciones de alto riesgo existe un incremento considerable tanto en la morbilidad como en la mortalidad asociadas a influenza lo que ha obligado al desarrollo de medidas de prevención primaria como es la inmunización.

Inmunización contra influenza:

La vacunación contra el virus de la influenza se recomienda para adultos de alto riesgo como son todos aquellos mayores de 65 años, adultos menores con enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica y adultos inmunosuprimidos por cualquier causa, incluyendo la inmunosupresión secundaria al uso de fármacos. La inmunización contra influenza se recomienda también en adultos sanos que desean evitar la enfermedad. La aplicación de la vacuna contra influenza se recomienda durante los meses de octubre, noviembre y diciembre de cada año, dicha aplicación se efectúa a nivel del deltoides y como reacciones secundarias comunes se han descrito, dolor



y eritema en el sitio de la aplicación y entre las reacciones sistémicas más comunes se han reportado, fiebre y malestar general.

Inmunizaciones en Lupus Eritematoso Generalizado:

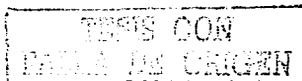
Los pacientes con LEG están predispuestos a una gran variedad de infecciones tanto por el estado de inmunosupresión que representa la enfermedad *per se* como por el tipo de tratamiento utilizado, de tal forma que las infecciones representan en la actualidad la primera causa de mortalidad y una de las principales causas de morbilidad en este grupo de pacientes, tanto en México como en otros países (7). Aunque se ha considerado que la inmunización en LEG es una practica segura (9), también se han descrito posibles exacerbaciones e incluso inducción del LEG posterior a la inmunización (8). Por esta y otras razones, las recomendaciones de inmunización en pacientes con lupus no son claras y en la práctica médica solo un pequeño porcentaje de estos pacientes son vacunados.

Justificación

El objetivo del presente estudio fue evaluar la seguridad de la inmunización contra el virus de la influenza y neumococo en pacientes con LEG, tanto clínicamente como desde el punto de vista inmunológico.

Pacientes y métodos

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



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

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

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

Desenlaces de interés:

Información clínica: Un solo evaluador obtuvo la información de los pacientes, se obtuvieron datos demográficos tales como edad, género, ocupación, escolaridad, índice tabáquico, nivel socioeconómico, convivencia con personas menores de 15 años, promedio de resfriados por años antes de la vacunación; datos propios de la enfermedad, como tipo de manifestaciones, índice de actividad y cronicidad del LEG, medido mediante las escalas de MEX-SLEDAI (21) y SLICC-ACR, así como tipo y dosis de tratamiento inmunosupresor



al momento del estudio, dosis acumulada en el último año de fármacos como, metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida y prednisona o su equivalente. Se midió además la comorbilidad, entre ellas diabetes mellitus, insuficiencia renal, neumopatía, hepatopatía y otras.

Seguridad:

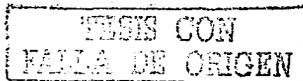
A) La reacción post-vacunación se evaluó por vía telefónica dos semanas después de la aplicación de las mismas. A cada uno de los pacientes se les interrogó sobre reacciones como fiebre, dolor en el sitio de la aplicación de las vacunas, malestar general y tratamiento requerido para dichas reacciones.

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

C) Se determinaron los títulos de anticuerpos anti-DNAc, antinucleomas, anticardiolipina y anti B2GP-I, isotipos IgG, IgA e IgM, mediante el método de ELISA, al inicio y al mes de la vacunación en los 150 sujetos vacunados y en una muestra de 30 sujetos del grupo control.

Análisis Estadístico

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



Resultados

Se aplicaron las vacunas a 150 pacientes de los cuales 144 fueron mujeres con una edad promedio de 35.9 ± 11.65 años. En el grupo control se incluyeron 144 pacientes de los cuales 133 eran mujeres y la edad promedio fue de 36.3 ± 13.11 años ($P = 0.137$). No se observaron diferencias significativas en cuanto a comorbilidad (Tabla 1.). Los pacientes en el grupo control tuvieron un índice de daño mayor que el grupo de vacunados, 0.63 vs 0.27 ($P = 0.0001$) mientras que en el índice de actividad de la enfermedad, número de fármacos inmunosupresores utilizados, dosis acumulada en un año y dosis al momento de la vacunación de prednisona, azatioprina, ciclofosfamida y metotrexate, no existieron diferencias significativas entre ambos grupos. (Tab.2)

Seguridad de la inmunización:

La reacción post-inmunización más frecuente fue dolor en el sitio de la aplicación de las vacunas (71.3%), otras reacciones menos frecuentes fueron malestar general (30%), gripe (30.7%) y fiebre (7.3%), requiriendo tratamiento médico por cualquiera de los síntomas anteriores solo un 26.7% de los casos. Se registró una reducción en el índice de actividad de la enfermedad en ambos grupos a partir del tercer mes la cual se mantuvo durante el año de seguimiento (Fig. 1). No se observaron modificaciones en el índice de daño al final del estudio. Desde el punto de vista serológico, no se observaron elevaciones en los niveles de anticuerpos anti-DNAc ni anti-nucleosomas, por el contrario se registró un descenso en dichos títulos al mes de la aplicación de las vacunas en los dos grupos (Fig.2). En lo que respecta a los anticuerpos antifosfolípidos, se observó un incremento significativo en los títulos de anticuerpos anticardiolipinas y anti-B2GP-1, isotipos IgA e IgM un mes después de la inmunización (Fig. 3), sin embargo en los pacientes del grupo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

control se observó también una elevación en los títulos de anticuerpos anticardiolipinas, IgM e IgA y en los títulos de anticuerpos anti B2GP-1 en sus tres isotipos (Fig. 4).

Discusión

A pesar de los reportes iniciales sobre la asociación entre la vacunación y el desarrollo de LEG (2, 17) así como el reporte de casos sobre complicaciones graves como neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré en sujetos vacunados contra influenza (10, 16), la seguridad de la inmunización contra dicho virus en pacientes con LEG parece clara. De igual forma se ha demostrado que la inmunización con antígenos capsulares de neumococo en pacientes con LEG, parece una práctica efectiva y segura (18). Lo anterior se reportó inicialmente por Richard Brodman y cols., quienes estudiaron a 46 pacientes con LEG describiendo en ellos el desarrollo de síntomas leves como artritis e incremento en las manifestaciones cutáneas en un porcentaje bajo de los pacientes vacunados (11). Nuestro trabajo confirma tales datos, encontrando como reacciones postinmunización más frecuentes, dolor en el sitio de la aplicación de las vacunas así como fiebre y malestar general que en su mayoría no requirieron tratamiento médico, similar a lo que sucede en sujetos inmunocompetentes. En lo que respecta al efecto sobre la actividad del LEG, la vacunación demostró ser segura, registrándose una disminución en el índice de MEX-SLEDAI desde el tercer mes, la cual se mantuvo durante un año de seguimiento, sin diferencias significativas al compararse con el grupo control. Aunque no se observaron elevaciones en los títulos de anticuerpos anti-DNAc y anti-nucleosomas al mes de la vacunación, si se registró un incremento significativo en los niveles de anticuerpos anti-fosfolípidos, tanto anticardiolipinas como anti-B2GP-1 aunque sin una traducción clínica de trombosis. Es importante destacar que dicha elevación en los títulos de anticuerpos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

antifosfolipidos se observó también en los pacientes del grupo control sin encontrar una explicación clara de ello. En estudios publicados recientemente se ha puesto en duda la efectividad de la inmunización contra el virus de la influenza en pacientes con LEG (24) con un porcentaje de sero-conversión adecuada menor del 50% así como títulos de anticuerpos específicos inferiores a los alcanzados por controles sanos (13, 14), lo anterior sugiere una respuesta inmune inapropiada en pacientes con un sistema inmune alterado, esta hipótesis ha sido demostrada por Turner-Stokes y cols., quienes observaron una respuesta disminuida, *in vitro*, de las células mononucleares de pacientes con LEG y otras enfermedades autoinmunes, al ser vacunados contra el virus de la influenza (15). Por lo que un punto fundamental es ahora, la evaluación de la eficacia de la inmunización en este grupo de pacientes, desde un punto de vista clínico, mediante estudios prospectivos.

Conclusiones

La vacunación contra neumococo e influenza en pacientes con LEG es una practica segura, sin embargo queda por demostrar la eficacia clínica de dicha maniobra ya que los pacientes con LEG podrían tener una respuesta inmune sub-óptima y por lo tanto podrían requerir un esquema de vacunación diferente.

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

Referencias bibliográficas:

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



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

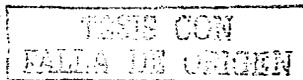


Tabla 1. Características basales.

Variable	Vacunados	Controles	Valor de p
Género M/H*	144/6	133/11	0.27
Edad en años (m/DE)**	35/12	36/13	0.13
Comorbilidad***	0.47	0.57	0.814
Diabetes mellitus	6/150	5/144	1.000
Neumopatía	4/150	0/144	0.123
Nefropatía	22/150	19/144	0.423
Hepatopatía	1/150	1/144	1.000

* M/H mujer/hombre.

** m/DE Promedio y desviación estándar.

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Características basales.

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

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

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

PDN. Prednisona.

AZA. Azatioprina.

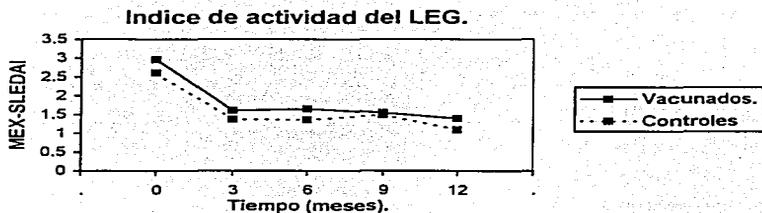
CFM. Ciclofosfamida.

MTX. Metotrexate.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



Figura 1.

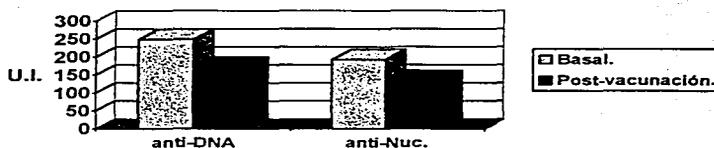


*En ambos grupos se observó una disminución en el índice de actividad de la enfermedad a los tres meses en ambos grupos ($p = 0.001$). Mejoría que se mantuvo durante el año de seguimiento, sin diferencia entre vacunados y no vacunados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2.

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

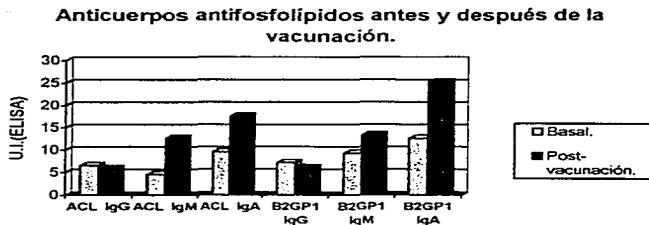


	Anti-DNA	Anti-Nucleosomas
Basal (m/DE)	249.32/375 UI	192.72/163 UI
Al mes (m/DE).	171.99/269 UI	135.15/143 UI
Valor de p	0.0001	0.0001

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.



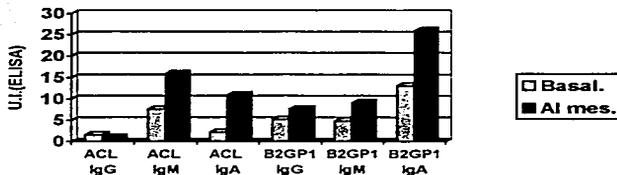
	ACL- IgG	ACL-IgM	ACL-IgA	AB2GP1 IgG	AB2GP1 IgM	AB2GP1 IgA
Basal (m/DE)	6.6/20.9 UI	9.6/19 UI	4.6/11 UI	7.2/30 UI	9.3/39 UI	12.5/36 U.I.
Al mes (m/DE)	5.9/20.8 UI	17.5/24 UI	12.7/19 UI	6.1/30 UI	13.3/24 UI	25/41 U.I.
Valor de p	0.49	0.0001	0.0001	0.56	0.0001	0.001

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

TERRA COP
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.

Anticuerpos antifosfolípidos en pacientes control.



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

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN