



Universidad de Valencia.

Dpto. de Pediatría, Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina y Cirugía.

Programa de doctorado 3139 Medicina

TESIS DOCTORAL

“ Situación vacunal e inmunogenicidad a largo plazo en una cohorte de pacientes con enfermedades reumáticas en un hospital terciario de España”.

Autora: Laura Fernández Silveira.

Licenciada en medicina y cirugía.

Especialista en pediatría y sus áreas específicas.

Dirección de tesis :

Dra. Inmaculada Calvo Penadés

Dr. Joaquín Donat Colomer

Dra. M^a Soledad Camacho Lovillo

Mes y año de la solicitud del depósito

Solicitud del depósito Enero 2023

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Codirectores/as:

1.- Apellidos y nombre: Calvo Penadés Inmaculada, N.I.F. 73529994Y. Departamento/Instituto: Unidad de Reumatología Pediátrica. Centro: Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

2.- Apellidos y nombre: Donat Colomer Joaquín, N.I.F. 22490221Q. Departamento/Instituto: NA (Jubilado). Centro: NA (Jubilado).

3.- Apellidos y nombre: Camacho Lovillo M. Soledad, N.I.F.28601815G. Departamento/Instituto: Unidad Reumatología Pediátrica. Centro: Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Co-Directores/as de la tesis doctoral: "Situación vacunal e inmunogenicidad a largo plazo en una cohorte de pacientes con enfermedades reumáticas en un hospital terciario de España" de Dña. Laura Fernández Silveira, estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 19 de enero de 2023

Fdo.: Inmaculada Calvo

Fdo.: Joaquín Donat Colomer

Fdo.: M.Soledad Camacho

Director/a



Director/a



Director/a



ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Agradecimientos.

Al Instituto de Matemáticas de la Universidad de Sevilla por toda su ayuda en el complejo análisis estadístico del proyecto, especialmente a Rafa y a Inma.

A las compañeras del servicio de microbiología del Hospital Infantil de la Fe de Valencia que realizaron todas las determinaciones serológicas.

A las pediatras de atención primaria de Valencia y cirujanos del Hospital Infantil la Fe de Valencia que colaboraron desinteresadamente en la selección del grupo de niños sanos.

A mi coro, que siempre me apoyó con sus voces.

A mis compañeras de trabajo que siempre han estado ahí, incluso en los momentos oscuros de todo investigador.

A todos los que me han acompañado en este largo camino.

Dedicada

A mis padres. A mi hermano. A mi marido

Becas.

Esta trabajo recibió el apoyo económico de una beca de la ESPID (Young investigator award) y una beca SERPE (Beca Moving 4 niños con artritis) para su elaboración.

Símbolos, abreviaturas y siglas

AIJ: Artritis idiopática juvenil

LES: Lupus eritematoso sistémico

EAS: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

ELISA: Enzimoinmunoanálisis de absorción

SLICC: Systemic Lupus International Clinics

FAME: Fármaco modificador de enfermedad

RIC: Rango intercuartil

GMT: Media geométrica de títulos (de anticuerpos)

Lista de tablas

TABLA 2.1 CLASIFICACIÓN DE AIJ SEGÚN CRITERIOS ILAR.....	18
TABLA 2.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LESP SEGÚN LA SLICC.....	25
TABLA 2.4 AUTOANTICUERPOS EN DERMATOMIOSITIS JUVENIL.....	29
TABLA 2.5 ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES.....	33
TABLA 2.6 ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA BÉLGICA.....	44
TABLA 2.7 ESTUDIO SEROPREVALENCIA INDIA.....	44
TABLA 2.8 CAMBIOS CALENDARIO VACUNAL.....	47
TABLA 2.9 CALENDARIO VACUNAL - EVOLUCIÓN HISTÓRICA.....	48
TABLA 6.1 PUNTOS DE CORTE - SEROPROTECCIÓN.....	57
TABLA 7.1 CARACTERÍSTICAS BASALES NIÑOS SANO.....	64
TABLA 7.2 CARACTERÍSTICAS BASALES NIÑOS CON ENFERMEDAD REUMÁTICA.....	65
TABLA 7.3 ACTIVIDAD INFLAMATORIA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD REUMÁTICA.....	65
TABLA 7.4 VALORES DE LABORATORIO.....	66
TABLA 7.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AIJ.....	67
TABLA 7.6 TRATAMIENTO EN NIÑOS CON AIJ.....	68
TABLA 7.7 DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON EAS.....	68
TABLA 7.8 TRATAMIENTOS EN PACIENTES CON EAS.....	69
TABLA 7.9 MEDIANA Y GMT DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS EN SANOS Y ENFERMOS PARA LAS DIFERENTES VACUNAS.....	71
TABLA 7.10 MEDIANA CON RIC Y GMT CON IC 95% DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS EN SANOS, AIJ Y EAS PARA LAS DIFERENTES VACUNAS ESTUDIADAS.....	75
TABLA 7.11 MEDIANA CON RIC Y MEDIA GEOMÉTRICA CON IC 95% DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS EN AIJ Y EAS PARA LAS DIFERENTES VACUNAS ESTUDIADAS.....	80
TABLA 7.12 PORCENTAJE DE SEROPROTECCIÓN.....	83
TABLA 7.13 ODDS RATIO PARA LAS DIFERENTES VACUNAS.....	84
TABLA 7.14 POTENCIA ESTIMADA PARA DETECTAR DIFERENCIAS SEGÚN TAMAÑO MUESTRAL INCLUIDO EN EL ESTUDIO. ...	84
TABLA 7.15 VALORES BASALES DE SUJETOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-DIFTERIA.....	89
TABLA 7.16 TÍTULOS DE ANTICUERPOS AIJ vs EAS.....	90
TABLA 7.17 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-DIFTERIA SEGÚN SEXO EN AIJ.....	91
TABLA 7.18 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-DIFTERIA SEGÚN SEXO EN EAS.....	91
TABLA 7.19 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI DIFTERIA EN PACIENTES CON Y SIN UVEÍTIS.....	93
TABLA 7.20 COEFICIENTE DE CORRELACIÓN TIEMPO DE EXPOSICIÓN Y TÍTULOS DE ANTICUERPOS PARA DIFTERIA.....	94
TABLA 7.21 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO.....	95
TABLA 7.22. TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN TIEMPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO.....	95
TABLA 7.23 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER RECIBIDO SOLO METOTREXATO O MTX+ANTI-TNF.....	96
TABLA 7.24 TÍTULOS DE ANTICUERPO ANTI-DIFTERIAS SEGÚN TRATAMIENTO EN EL MOMENTO DE LA ANALÍTICA.....	97
TABLA 7.25 TÍTULOS DE ANTICUERPO ANTI-DIFTERIAS SEGÚN TRATAMIENTO COMBINADO O NO EN EL MOMENTO DE LA ANALÍTICA.....	97
TABLA 7.26 CARACTERÍSTICAS BASALES.....	98
TABLA 7.27 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI DIFTERIA SEGÚN MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO RESPECTO A LA VACUNACIÓN.....	98
TABLA 7.28 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI DIFTERIA SEGÚN ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE LA ENFERMEDAD.....	98
TABLA 7.29 VALORES BASALES DE SUJETOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-TÉTANOS.....	99
TABLA 7.30 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-TÉTANOS SEGÚN GRUPO DE ENFERMOS.....	99
TABLA 7.31 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN SEXO EN AIJ.....	100
TABLA 7.32 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN SEXO EN EAS.....	101
TABLA 7.33 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI TÉTANOS EN PACIENTES CON Y SIN UVEÍTIS.....	102
TABLA 7.34 COEFICIENTE CORRELACIÓN TITAC Y TIEMPO EXPOSICIÓN AL TRATAMIENTO EN TÉTANOS.....	103
TABLA 7.35 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO.....	104
TABLA 7.36 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN TIEMPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO.....	105
TABLA 7.37 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER RECIBIDO SOLO METOTREXATO O MTX+ANTI-TNF.....	105
TABLA 7.38 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI TÉTANOS SEGÚN TRATAMIENTO EN EL MOMENTO DE LA EXTRACCIÓN.....	107
TABLA 7.39 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN ESTAR RECIBIENDO METOTREXATO O MTX+ANTI-TNF EN EL MOMENTO DE LA EXTRACCIÓN.....	107
TABLA 7.40 CARACTERÍSTICAS BASALES GRUPOS SEGÚN DIAGNÓSTICO ANTES O DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN.....	108
TABLA 7.41 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER SIDO VACUNADOS ANTES O DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO.....	108
TABLA 7.42 TÉTANOS. TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER SIDO VACUNADOS ANTES O DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO ESTRATIFICADO POR ANTI-TNF.....	108

TABLA 7.43 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN ACTIVIDAD EN AIJ. VACUNA: TÉTANOS	109
TABLA 7.44 VALORES BASALES DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI HIB .	109
TABLA 7.45 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN GRUPO DE ENFERMOS.....	110
TABLA 7.46 DIFERENCIAS EN TÍTULOS ANTI HIB DE ANTICUERPOS SEGÚN SEXO EN AIJ.....	111
TABLA 7.47 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI HIB SEGÚN SEXO EN EAS	111
TABLA 7.48 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI DIFTERIA EN PACIENTES CON Y SIN UVEÍTIS	113
TABLA 7.49 COEFICIENTE CORRELACIÓN TITAc Y TIEMPO EXPOSICIÓN AL TRATAMIENTO	114
TABLA 7.50 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO	115
TABLA 7.51 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN TIEMPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO.....	116
TABLA 7.52 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER RECIBIDO SOLO METOTREXATO O MTX+ANTI-TNF.....	116
TABLA 7.53 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN TRATAMIENTO EN EL MOMENTO DE LA ANALÍTICA	117
TABLA 7.54 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN ESTAR RECIBIENDO METOTREXATO O MTX+ANTI-TNF EN EL MOMENTO DE LA EXTRACCIÓN	118
TABLA 7.55 CARACTERÍSTICAS BASALES GRUPOS SEGÚN DIAGNÓSTICO ANTES O DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN DE HIB.....	118
TABLA 7.56 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER RECIBIDO LA PAUTA COMPLETA DE VACUNACIÓN ANTES O DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO	119
TABLA 7.57 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER SIDO VACUNADOS ANTES O DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO ESTRATIFICADO POR ANTI-TNF	119
TABLA 7.58 MEDIANA Y GMT DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI HIB EN PACIENTES CON AIJ SEGÚN ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE LA ENFERMEDAD.	119
TABLA 7.59 VALORES BASALES DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LA VACUNA DEL SARAMPIÓN.....	120
TABLA 7.60 TÍTULO DE ANTICUERPOS ANTI-SARAMPIÓN SEGÚN AIJ O EAS	121
TABLA 7.61 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-SARAMPIÓN SEGÚN SEXO EN AIJ.....	122
TABLA 7.62 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-SARAMPIÓN SEGÚN SEXO EN EAS.	122
TABLA 7.63 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI SARAMPIÓN EN PACIENTES CON Y SIN UVEÍTIS.....	123
TABLA 7.64 COEFICIENTE CORRELACIÓN ENTRE TÍTULOS DE ANTICUERPOS Y TIEMPO EXPOSICIÓN AL TRATAMIENTO EN VACUNA DEL SARAMPIÓN.....	124
TABLA 7.65. TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI SARAMPIÓN SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO	125
TABLA 7.66 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI SARAMPIÓN SEGÚN TIPO Y TIEMPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO	126
TABLA 7.67 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER RECIBIDO SOLO METOTREXATO O MTX+ANTI-TNF.....	126
TABLA 7.68 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN TRATAMIENTO EN EL MOMENTO DE LA ANALÍTICA.....	128
TABLA 7.69 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN ESTAR RECIBIENDO METOTREXATO O MTX+ANTI-TNF EN EL MOMENTO DE LA ANALÍTICA	128
TABLA 7.70 CARACTERÍSTICAS BASALES GRUPOS SEGÚN DIAGNÓSTICO ANTES O DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN.....	129
TABLA 7.71 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER RECIBIDO LA PAUTA COMPLETA DE VACUNACIÓN DE SARAMPIÓN ANTES O DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO.....	129
TABLA 7.72 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI SARAMPIÓN SEGÚN HABER SIDO VACUNADOS ANTES O DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO ESTRATIFICADO POR ANTI-TNF.....	129
TABLA 7.73 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI –SARAMPIÓN SEGÚN ACTIVIDAD EN AIJ.....	130
TABLA 7.74 VALORES BASALES DE SUJETOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-RUBEOLA	130
TABLA 7.75 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-RUBEOLA SEGÚN GRUPO DE ENFERMOS	131
TABLA 7.76 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-RUBEOLA SEGÚN SEXO EN AIJ	132
TABLA 7.77 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-RUBEOLA SEGÚN SEXO EN EASJ.....	132
TABLA 7.78.....	134
TABLA 7.79 COEFICIENTE CORRELACIÓN TITAc RUBEOLA Y TIEMPO EXPOSICIÓN AL TRATAMIENTO	135
TABLA 7.80 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-RUBEOLA SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO	136
TABLA 7.81 . TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-RUBEOLA SEGÚN TIEMPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO.....	136
TABLA 7.82 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER RECIBIDO SOLO METOTREXATO O MTX+ANTI-TNF.....	137
TABLA 7.83 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI–RUBEOLA SEGÚN TRATAMIENTO EN EL MOMENTO DE LA ANALÍTICA	138
TABLA 7.84 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-RUBEOLA SEGÚN TRATAMIENTO COMBINADO O NO EN EL MOMENTO D ELA ANALÍTICA.....	139
TABLA 7.85 CARACTERÍSTICAS BASALES GRUPOS SEGÚN DIAGNÓSTICO ANTES O DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN.....	139
TABLA 7.86 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER RECIBIDO VACUNACIÓN ANTES O DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO.....	139
TABLA 7.87 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER SIDO VACUNADOS ANTES O DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO, ESTRATIFICADO POR ANTI-TNF	140
TABLA 7.88 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-RUBEOLA SEGÚN ACTIVIDAD INFLAMATORIA EN AIJ.....	140
TABLA 7.89 VALORES BASALES DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS DE LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-PAROTIDITIS	141

TABLA 7.90 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-PAROTIDITIS EN AIJ Y EAS	141
TABLA 7.91 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI- PAROTIDITIS SEGÚN SEXO EN AIJ.....	142
TABLA 7.92 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ENTI-PAROTIDITIS SEGÚN SEXO EN EAS	143
TABLA 7.93 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-PAROTIDITIS EN PACIENTES CON AIJ SEGÚN DIAGNÓSTICO DE UVEÍTIS	144
TABLA 7.94 COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-PAROTIDITIS Y TIEMPO DE EXPOSICIÓN TOTAL AL TRATAMIENTO	145
TABLA 7.95 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-PAROTIDITIS SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO.....	147
TABLA 7.96 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-PAROTIDITIS SEGÚN TIEMPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO.....	147
TABLA 7.97 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-PAROTIDITIS SEGÚN HABER RECIBIDO SOLO METOTREXATO O MTX+ANTI-TNF	147
TABLA 7.98. TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN TRATAMIENTO EN EL MOMENTO DE LA ANALÍTICA.....	148
TABLA 7.99 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN ESTAR RECIBIENDO METOTREXATO O MTX+ANTI-TNF EN EL MOMENTO DE LA EXTRACCIÓN	148
TABLA 7.100 CARACTERÍSTICAS BASALES GRUPOS SEGÚN DIAGNÓSTICO ANTES O DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN	149
TABLA 7.101 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN HABER SIDO VACUNADOS (PAUTA COMPLETA) ANTES O DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO.....	150
TABLA 7.102 DIFERENCIAS EN TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN ACTIVIDAD EN AIJ. VACUNA: PAROTIDITIS.....	150
TABLA 7.103. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN LAS EAS.....	151
TABLA 7.104. INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN EL MOMENTO DE LA ANALÍTICA	152
TABLA 7.105 CALENDARIO VACUNAL EN NIÑOS CON ENFERMEDAD REUMÁTICA. ADECUACIÓN A LAS RECOMENDACIONES VIGENTES.	162
TABLA 7.106. EPISODIOS INFECCIOSOS INMUNOPREVENIBLES	163
TABLA 7.107. EPISODIOS INFECCIOSOS NO INMUNOPREVENIBLES	163

Lista de gráficos

GRÁFICO 1. REPRESENTACIÓN DE DENSIDADES MUESTRALES PARA LAS DIFERENTES VACUNAS	70
GRÁFICO 2 DIAGRAMA DE CAJAS DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS DE LOS GRUPOS ENFERMOS Y SANOS PARA LAS DIFERENTES VACUNAS ESTUDIADAS.....	72
GRÁFICO 3. MEDIA GEOMÉTRICA DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS E IC 90% PARA LAS DIFERENTES VACUNAS Y GRUPOS ENFERMOS Y SANOS.....	73
GRÁFICO 4 DIAGRAMAS DE CAJAS DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS DE LOS GRUPOS AIJ, EAS Y SANOS PARA LAS DIFERENTES VACUNAS ESTUDIADAS.....	76
GRÁFICO 5 MEDIA GEOMÉTRICA E IC 95% PARA AIJ, EAS Y SANOS PARA LAS DIFERENTES VACUNAS.....	77
GRÁFICO 7 DIAGRAMAS DE CAJAS DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS DE LOS GRUPOS AIJ Y EAS PARA LAS DIFERENTES VACUNAS ESTUDIADAS.....	81
GRÁFICO 8 MEDIA GEOMÉTRICA DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS DE LOS GRUPOS AIJ Y EAS PARA LAS DIFERENTES VACUNAS ESTUDIADA.....	82
GRÁFICO 9 PORCENTAJE DE SEROPREVALENCIA PARA CADA VACUNA POR GRUPOS DE ESTUDIO. <i>SE REPRESENTA EL PORCENTAJE DE SEROPROTEGIDOS EN CADA GRUPO. EL TAMAÑO DE LA BASE DE LA BARRA ES PROPORCIONAL AL NÚMERO DE INDIVIDUOS INCLUIDO EN CADA VACUNA</i>	85
GRÁFICO 10 VACUNAS DE VIRUS VIVOS ATENUADOS. DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT ESTANDARIZADA SEGÚN DIFERENTES GRUPOS PARA EL CONJUNTO DE VACUNAS DE VIRUS VIVOS ATENUADOS.....	87
GRÁFICO 11 VACUNAS BACTERIANA . DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT ESTANDARIZADA SEGÚN DIFERENTES GRUPOS PARA EL CONJUNTO DE VACUNAS DE VIRUS VIVOS ATENUADOS.....	87
GRÁFICO 13. DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT CON IC 95% PARA LA VACUNA DIFTERIA AIJ VS EAS	90
GRÁFICO 14. TÍTULOS DE ANTICUERPOS SE´GUN TIEMPO DESDE LA VACUNACIÓN Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	92
GRÁFICO 15 DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT,IC 95% DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS EN DIFTERIA SEGÚN PRESENCIA DE UVEÍTIS.....	93
GRÁFICO 16. RECTA DE REGRESIÓN Y CURVA SUAVIZADA DE LOASS.....	94
GRÁFICO 18 DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT CON IC 95% PARA LA VACUNA TÉTANOS AIJ VS EAS	100
GRÁFICO 19 TÍTULOS DE ANTICUERPOS SEGÚN TIEMPO DESDE LA VACUNACIÓN Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	102
GRÁFICO 20 DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT,IC 95% DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS EN TÉTANOS SEGÚN PRESENCIA DE UVEÍTIS.....	103
GRÁFICO 21 RECTA DE REGRESIÓN Y CURVA SUAVIZADA DE LOASS.....	104
GRÁFICO 23 DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT CON IC 95% PARA LA VACUNA TÉTANOS AIJ VS EAS	110
GRÁFICO 25 DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT,IC 95% DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS EN TÉTANOS SEGÚN PRESENCIA DE UVEÍTIS.....	113
GRÁFICO 26 RECTA DE REGRESIÓN Y CURVA SUAVIZADA DE LOAS	114
GRÁFICO 28 DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI- SARAMPIÓN.....	121
GRÁFICO 29 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-SARAMPIÓN SEGÚN TIEMPO DESDE LA VACUNACIÓN Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	123
GRÁFICO 30. DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT, IC 95% DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-SARAMPIÓN.....	123
GRÁFICO 31 RECTA DE REGRESIÓN Y CURVA SUAVIZADA DE LOASS DEL TIEMPO TOTAL DE TRATAMIENTO	124
GRÁFICO 33 DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT PARA AIJ Y EAS DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-RUBEOLA.....	131
GRÁFICO 34 TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-RUBEOLA SEGÚN TIEMPO DESDE LA VACUNACIÓN Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	133
GRÁFICO 38. DIAGRAMA DE CAJA DE TÍTULOS Y GMT CON IC 95% DE ANTICUERPOS ANTI –PAROTIDITIS EN AIJ Y EAS. 142	142
GRÁFICO 39 CORRELACIÓN TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-PAROTIDITIS Y TIEMPOS DESDE VACUNACIÓN Y EVOLUCIÓN. 144	144
GRÁFICO 40. DIAGRAMA DE CAJAS Y GMT CON IC 95% DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTI-PAROTIDITIS EN AIJ	145
GRÁFICO 41 CORRELACIÓN TÍTULOS DE ANTICUERPOS Y TIEMPO DE TRATAMIENTO TOTAL. RECTA DE REGRESIÓN Y LÍNEA SUAVIZADA DE LOASS	146
GRÁFICO 43 HISTOGRAMA POR GRUPOS. DIFTERIA.....	154
GRÁFICO 44 HISTOGRAMA POR GRUPOS. TÉTANOS.....	155
GRÁFICO 45 HISTOGRAMA POR GRUPOS. HIB	156
GRÁFICO 46 HISTOGRAMA POR GRUPOS. SARAMPIÓN	157
GRÁFICO 47 HISTOGRAMA POR GRUPOS. RUBEOLA.....	159
GRÁFICO 48 HISTOGRAMA POR GRUPOS. PAROTIDITIS.....	161

Índice

1. RESUMEN	13
2. INTRODUCCIÓN	15
2.1.- El niño con enfermedad reumática.....	16
2.1.1.- <i>Concepto y clasificación</i>	16
2.1.2.- <i>Artritis idiopática juvenil</i>	16
2.1.3.- <i>Enfermedades autoinmunes sistémicas</i>	23
2.2.- El sistema inmunológico	30
2.2.1.- <i>Fundamentos del funcionamiento del sistema inmune [95-97]</i>	30
2.3.- Las vacunas	32
2.3.1.- <i>Enfermedades inmunoprevenibles</i>	32
2.3.2.- <i>Conceptos básicos sobre vacunología</i>	33
2.4.- El calendario vacunal.....	46
2.5.- Vacunación en niños con enfermedades reumáticas	49
3. JUSTIFICACIÓN	51
4. HIPÓTESIS	52
5. OBJETIVO	53
6. METODOLOGÍA.	54
6.1.- Diseño	54
6.2.- Muestra	54
6.2.1.- <i>Grupo de estudio</i>	54
6.2.2.- <i>Grupo control</i>	56
6.3.- Ámbito.....	57
6.4.- Variables.....	57
<i>Variables principales</i>	57
6.4.1.-	57
6.4.2.- <i>Variables secundarias</i>	58
6.5.- Obtención de datos clínicos y analíticos	60
6.6.- Obtención y procesamiento de las muestras.....	61
6.7.- Test serológicos.....	61
6.8.- Plan de análisis estadístico	61
6.9.- Aspectos éticos.....	62
7. RESULTADOS.	63
7.1.- Características basales. Descripción global.....	63
7.1.1.- <i>Niños sanos</i>	63
7.1.2.- <i>Niños con enfermedad reumática</i>	64
7.2.- Títulos de anticuerpos.....	69
7.2.1.- <i>Distribución muestral para las diferentes vacunas . Gráfico de densidades de la distribución de anticuerpos</i>	69
7.2.2.- <i>Comparación de los de los grupos Sanos y Enfermos. Mediana, Media geométrica (GMT) y test estadístico de comparación</i>	70
7.2.3.- <i>Comparación de los títulos de anticuerpos de los grupos Sanos y AIJ y EAS. Mediana, Media geométrica (GMT) y test estadístico de comparación</i>	74
7.2.4.- <i>Comparación de los títulos de anticuerpos de los grupos AIJ y EAS. Mediana, Media geométrica (GMT) y test estadístico de comparación</i>	79
7.3.- Seroprevalencia para las diferentes vacunas	83
7.3.1.- <i>Estudio de seroprevalencia para cada vacuna</i>	83
7.3.2.- <i>Modelo combinado de análisis de los títulos de anticuerpos</i>	86
7.4.- Estudio de las variables influyentes para cada vacuna	89

7.4.1.- <i>Difteria</i>	89
7.4.2.- <i>Tétanos</i>	99
7.4.3.- <i>Hib</i>	109
7.4.4.- <i>Sarampión</i>	120
7.4.5.- <i>Rubeola</i>	130
7.4.6.- <i>Parotiditis</i>	141
7.5.- Estudio de regresión lineal.....	153
7.5.1.- <i>Difteria: Modelo Regresión lineal Tobit</i>	154
7.5.2.- <i>Tétanos: Modelo Regresión lineal Tobit</i>	155
7.5.3.- <i>Hib. Modelo Regresión lineal Tobit</i>	156
7.5.4.- <i>Sarampión. Modelo Regresión lineal Tobit</i>	157
7.5.5.- <i>Rubeola. Modelo Regresión lineal Tobit</i>	159
7.5.6.- <i>Parotiditis. Modelo Regresión lineal Tobit</i>	161
7.6.- Evaluación del calendario vacunal y enfermedades infecciosas en la cohorte estudiada..	162
8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	164
9. NUEVOS PROYECTOS, NUEVOS CAMINOS.	175
10. BIBLIOGRAFÍA	176

1. RESUMEN

Introducción: Los pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas tienen un mayor riesgo de tener infecciones. Las vacunas han demostrado ser útiles en la prevención de procesos infecciosos, sin embargo los datos sobre la inmunidad generada por las vacunas a largo plazo en estos pacientes ha sido escasamente reflejada en la literatura.

Objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar si existen diferencias en los títulos de anticuerpos (media geométrica) o en la prevalencia de seroprotección, a largo plazo, entre pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas y niños sanos en relación a las siguientes vacunas sistemáticas: sarampión, rubéola, parotiditis, tétanos, difteria, y *H. influenzae*.

Resultados: Se incluyeron 39 niños sanos (34.9% mujeres, edad 12.2, (1.53SD)) y 109 niños con enfermedad reumáticas (88 con AIJ, 21 con Enfermedad Autoinmune (EAS)). En el grupo AIJ 58% eran mujeres, edad 13.3 (2.2SD), en cuanto a los subgrupos, AIJ oligoarticular 25.3% , AIJ poliarticular Fr- 27.6% y ERA 20%. Un 28% tenía ANA+ y un 14.9% uveítis. Un 50% había recibido tratamiento biológico. Un 21.2% presentaba actividad inflamatoria en el momento de la extracción.

En el grupo EAS el 85% eran mujeres, la edad media fue de 14.6 (2.3SD), las enfermedades incluidas fueron LES 47.6%, DMJ 33.3%, ES 4.8%, EMTC 4.8% y SS 9.5%. Un 30% presentaba actividad de la enfermedad en el momento de la extracción.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los títulos de anticuerpos entre sanos y enfermos, ni los porcentajes de seroprotección, aunque si hay una tendencia a mayores títulos en sanos vs enfermos en difteria [GTM IC 95%] 0.45 (0.30,0.66) vs 0.38 (0.30,0.5), tétanos 1.08 (0.71,1.65) vs 0.85(0.62,1.16), Hib 1.33 (0.61, 2.89) vs 0.94 (0.67,1.390) y menores en sanos vs enfermos en sarampión 53.38 (33.7, 85.06) vs 70.56 (54.04 92.12).

Al comparar los grupos Sanos, AIJ y EAS este último presentaba unos títulos de anticuerpos significativamente mayores para rubeola 15.6 (10.92,22.21) vs 11.58 (9.50, 14.12) vs 20.78 (13.48,32.05) respectivamente (p=0.015) y para parotiditis 42.74 (27.02,67.62), 38.49 (28.24,52.46) 75.27(43.36,130.64) (p=0.048). En el caso del sarampión los títulos son mayores tanto en AIJ como en AES pero la diferencia no es significativa (53.58 (33.76,85.06) vs 67.77 (49.91,92.02), 81.47(44.98, 147.67). Las GMT

son menores para AIJ y EAS que para sanos en difteria, tétanos y Hib de forma no significativa.

La administración de biológico en AIJ se ha relacionado con menor GMT en rubeola, Hib y parotiditis.

Conclusión: existe una tendencia a unos menores títulos de anticuerpos en niños con enfermedades reumáticas anti difteria, tétanos y Hib. No parecen afectarse los títulos de anticuerpos generados por vacunas de virus vivos. El grupo EAS presenta un comportamiento diferente a AIJ comparado con sanos. Hacen falta más estudios sobre respuesta vacunal a largo plazo.

2. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas en la infancia tienen como nexo común una disfunción del sistema inmunológico. Se caracterizan por la presencia una respuesta inflamatoria excesiva e inadecuadamente controlada, junto con una alteración en la función del reconocimiento y tolerancia de lo propio [1].

Es habitual que los pacientes con este grupo de enfermedades reciban tratamiento con fármacos inmunomoduladores o inmunorreguladores con el objetivo de atenuar la respuesta inmune y favorecer la homeostasis del sistema inmunológico. En muchos casos deben recibirlos durante periodos muy prolongados de tiempo y en los más graves a veces es necesario administrar un tratamiento muy intensivo de forma puntual para poder controlar la enfermedad, generando una verdadera inmunosupresión [2].

Aunque la literatura disponible arroja resultados contradictorios y no concluyentes, existe preocupación sobre el teórico aumento del riesgo infeccioso al que podrían estar sometidos estos niños [3]. Sobre todo aquellos pacientes con formas de enfermedad más grave, persistente o que necesitan una tratamiento más prolongado [4-7]. Como consecuencia de esto, recientemente se ha comenzado a elaborar estrategias preventivas en este grupo de pacientes. Una de las áreas de intervención o evaluación hace referencia a las recomendaciones especiales en relación a la vacunación [8-11].

La vacunación ha demostrado ser una estrategia preventiva frente a procesos infecciosos altamente eficaz [12,13]. Su mecanismo de acción se basa fundamentalmente en la existencia de memoria inmunológica, es decir, en la capacidad que tiene nuestro sistema defensivo de reconocer un antígeno con el que ya ha tenido contacto previamente [14]. Esta capacidad de memoria permite generar una respuesta rápida y eficaz al entrar en contacto de nuevo con un antígeno ya conocido y bloquearlo antes que se desarrollan los síntomas de la enfermedad [14].

Mediante la vacunación, se pone en contacto al sistema inmune con el agente invasor de una forma segura, de tal forma que simulamos la infección sin que el sujeto presente síntomas. La memoria inmune que se genera lo protegerá del desarrollo de la enfermedad clínica en el futuro [14].

Esta tesis pretende ser una pequeña ventana al mundo de la inmunización en los pacientes con enfermedades reumáticas, del que aún nos queda mucho por conocer.

2.1.- El niño con enfermedad reumática

2.1.1.- Concepto y clasificación

Las enfermedades reumáticas en la edad pediátrica se caracterizan por ser patologías de etiología inflamatoria de curso crónico [15,16]. Aunque su prevalencia e incidencia reales son desconocidas, se estima que en Europa algo más de 3,8-400 de cada 100.000 niños menores de 16 años padecen alguna enfermedad reumática [17,18].

Se presentan y evolucionan de forma heterogénea y generalmente necesitan ser tratadas con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores para conseguir su remisión o al menos limitar su actividad [2,19].

Existen numerosas enfermedades reumáticas, pero para este trabajo nos centraremos en la artritis idiopática juvenil (AIJ), debido a su elevada prevalencia, y otras enfermedades autoinmunes sistémicas (EA) menos frecuentes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la dermatomiositis juvenil (DMJ) o la esclerodermia juvenil.

2.1.2.- Artritis idiopática juvenil

a Definición

La artritis idiopática juvenil, anteriormente conocida como artritis crónica juvenil o artritis reumatoide juvenil, se define como una artritis crónica de al menos 6 semanas de duración, sin otra causa conocida, que aparece antes de los 16 años de edad [20,21].

b Etiopatogenia

Su etiopatogenia continúa sin ser del todo conocida. La concurrencia de factores predisponentes o de susceptibilidad (genéticos), junto con factores epigenéticos y ambientales (traumatismos, infecciones...), parecen ser los desencadenantes de la enfermedad [22].

Se han descrito alteraciones que afectan tanto a la inmunidad humoral, como a la

inmunidad celular.

Se han encontrado niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en sangre (TNF-alpha, IL-6, IL-1), linfocitos T con marcadores de activación en la membrana sinovial y clones circulantes con características similares a los hallados en el sinovio, estos últimos más elevados en pacientes con peor respuesta al tratamiento [22,23].

Los linfocitos TH17 parecen jugar un papel fundamental en la persistencia de la enfermedad. Se ha demostrado que las articulaciones de los pacientes con AIJ presentan altos niveles de linfocitos productores de IL-17 [24]. Por el contrario, los niveles más altos de células Treg FOXP3 (reguladoras) se correlacionan con formas más leves de la enfermedad y mayor probabilidad de remisión[22].

Desde el punto de vista humoral es frecuente la detección de autoanticuerpos. (ANA, aacp) y de un aumento de las células B memoria circulantes en AIJ oligoarticular y poliarticular [25]. También en líquido sinovial el porcentaje de Células B reguladoras CD24hiCD38hi de pacientes con AIJ se encuentra claramente disminuido comparado con controles sanos [26].

Cabe destacar dentro de la AIJ la forma denominada AIJ sistémica, cuya etiopatogenia es diferente al resto de subtipos de AIJ, con predominio de una alteración de la respuesta inmune innata al igual que sucede en las enfermedades autoinflamatorias [27].

c Clasificación

La clasificación ILAR de la artritis idiopática juvenil (AIJ) es la aceptada y utilizada actualmente a nivel internacional (Tabla 2.1). Se establecen 7 categorías según el número de articulaciones afectas durante los primeros 6 meses de enfermedad, la presencia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado o el HLAB27 +/-, o la presencia de entesitis, sacroileitis o EII. Todas las categorías son mutuamente excluyentes. La positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA) no es hasta el momento criterio de clasificación, aunque es

probable que lo pueda ser en futuros sistemas de clasificación de la enfermedad actualmente pendientes de validar [21].

Criterios de exclusión:

- a) Psoriasis en el paciente o familiar de primer grado
- b) Artritis tras 6 años de edad en varón HLAB27 +
- c) Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileitis con EII, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda en familiar de primer grado.
- d) FR+ IgM 2 determinaciones positivas
- e) AIJ sistémica.

Desde PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) se está trabajando en la elaboración de una nueva clasificación más funcional de la enfermedad, que todavía se encuentra pendiente de validar [28,29].

Tabla 2.1 Clasificación de AIJ según criterios ILAR.

TIPO AIJ	CRITERIO CLINICO	CRITERIO EXCLUSIÓN
AIJ oligoarticular	Menos de 5 articulaciones afectas	a), b), c), d) y e)
AIJ oligoarticular extendida	Más de 4 articulaciones después de primeros 6 meses.	a), b),c), d) y e)
AIJ psoriásica	Artritis y psoriasis paciente Artritis y al menos 2: - Dactilitis - Punteado ungueal/oncolisis - Psoriasis familiar primer grado	b), c), d) y e)

Artritis relacionada con entesitis	Artritis y entesitis Artritis o entesitis y al menos 2: • Sacroileitis • HLA-B27 + • Artirits de inicio en varón > 6º año de vida • Uveitis anterior aguda • Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileitis con EII, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda en familiar de primer grado	a),d) y e)
AIJ poliarticular FR -		a),b),c) y e)
AIJ poliarticular FR+		a),b),c) y e)
Artritis indiferenciada		
AIJ sistémica	Artritis + fiebre 2 semanas + exantema / linfadenopatía generalizada / hepato-esplenomegalia / serositis.	a), b),c) y d).
<p><i>Criterios de exclusión:</i></p> <p>a) <i>Psoriasis en el paciente o familiar primer grado</i></p> <p>b) <i>Artritis tras 6 años de edad en varón HLAB27 +</i></p> <p>c) <i>Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileitis con EII, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda en familiar de primer grado.</i></p> <p>d) <i>FR+ IgM 2 determinaciones positivas</i></p> <p>e) <i>AIJ sistémica</i></p>		

d Epidemiología

La AIJ es la enfermedad reumática más frecuente en pediatría [30]. Su prevalencia e incidencia exactas son difíciles de conocer y varían entre los diferentes estudios debido a diferencias metodológicas, factores ambientales y genéticos [31]. Se calcula que a nivel mundial tiene una incidencia anual de 8-

22/100.000 niños menores de 16 años y una prevalencia de 7-400/100.000 niños [32-34]. Su máxima incidencia, según un estudio suizo, es alrededor de los 2 años en niñas, con un retraso de este pico hasta los 12 años en el caso de niños [34]. La forma AIJ sistémica suele tener un pico de incidencia entre el año y los 5 años de edad [35,36].

En nuestro ámbito existen dos estudios que evalúan la prevalencia e incidencia de esta, uno llevado a cabo en Cataluña en 2006 y otro en Asturias en 2007. La prevalencia encontrada fue de 39.7 y 51.4/100000 niños menores de 16 años con un RR de género femenino vs masculino de 2:1. El 70% de los pacientes comenzaron con la enfermedad antes de los 7 años y solo un 9% con más de 12 años. La edad media al diagnóstico en Cataluña fue de 5.2 +/- (3.8 SD) años [33]. La incidencia media anual en Asturias fue de 2.6/100000 niños-año (rango 0.4-8.3)[37].

La forma más frecuente de AIJ es la oligoarticular con una frecuencia que oscila entre el 27-56% del total de pacientes diagnosticados. La forma sistémica es la menos frecuente, siendo la segunda más frecuente la forma poliarticular, aunque esta última, en niñas mayores de 6 años llega a representar el 30% de los casos. Es muy infrecuente la presencia de FR positivo.

Su prevalencia es mayor en niñas que en niños, y esta diferencia es todavía más marcada en los menores de 6 años, con la excepción de la forma entesitis relacionada con artritis que representa un 50% de los casos en varones mayores de 6 años [33,34].

Algo más de la mitad de los pacientes presentan ANAs positivos. En el subgrupo oligoarticular este porcentaje se incrementa hasta un 75% y alrededor de un 15% presentan uveítis en algún momento de la evolución. La uveítis (inflamación ocular) en el contexto de la AIJ suele aparecer en los primeros años del diagnóstico y en algunos casos, precede a la aparición de la artritis. La mayoría de las veces son asintomáticas, bilaterales y recurrentes. Su incidencia en nuestro medio es acorde con la descrita en la literatura, oscila entre el 10-30% de pacientes con AIJ y se ve incrementada en pacientes con ANA persistentemente

positivos. [38–40].

e Clínica.

Todas las formas de AIJ tienen en común la presencia de rigidez matutina o rigidez tras el reposo, que mejora a lo largo del día o con la actividad. Las articulaciones pueden estar tumefactas, limitadas en su rango de movilidad y ser más o menos dolorosas. Con la evolución de la enfermedad pueden aparecer lesiones articulares degenerativas debido a la persistencia de una actividad inflamatoria crónica en la articulación. Esto puede tener como consecuencia secuelas en la capacidad de movimiento del paciente, asimetría, deformidades y dolor crónico. La enfermedad evoluciona en forma de brotes, con periodos de mejoría y de empeoramiento de los síntomas. Algunos pacientes, especialmente aquellos con ANAs positivos, pueden asociar inflamación ocular, denominada uveítis [35,36].

La artritis idiopática juvenil sistémica es una forma diferenciada del resto tanto en la clínica como en la fisiopatología [36,41]. La forma clásica se caracteriza por fiebre de más de 2 semanas sin otra causa que lo justifique, artritis y aparición de un exantema de predominio central, “asalmonado” coincidente con los ascensos febriles [1].

f Tratamiento

El objetivo del tratamiento es mantener la enfermedad inactiva (en remisión), tanto clínica como analíticamente.

Se considera enfermedad clínicamente inactiva [42]:

- Ausencia de artritis activa en ninguna articulación.
- Ausencia de uveítis activa.
- VSG y PCR normales (o si están altas, atribuibles a otra causa).
- Evaluación global realizada por médico con mejor puntuación posible.
- Rigidez matutina <15 minutos.

El tratamiento de la AIJ es un tratamiento individualizado, escalonado y prolongado en la mayoría de los casos. Se basa en la utilización de tratamiento

sintomático como los AINES y los corticoides sistémicos o locales, infiltraciones articulares que controlan la inflamación articular pero no frenan la progresión de la enfermedad y FAME (fármacos modificadores de enfermedad) que pueden ser sintéticos o biológicos. En casos sin adecuada respuesta a los FAME sintéticos, o incluso inicialmente en casos muy seleccionados por su gravedad, se intensifica el tratamiento utilizando FAME biológicos. Estos últimos actúan de forma dirigida bloqueando citoquinas pro-inflamatorias o receptores de citoquinas.

Los FAMES más frecuentemente usados en AIJ son [2]:

- Fármacos sistémicos: metotrexato, leflunomida.
- Fármacos biológicos:
 - Bloqueantes de IL-1 (Interleucina 1) o antagonistas del receptor de IL-1 (Canakinumab (mAb antiIL-1), anakinra IL1-Ra))
 - Bloqueantes de IL-6 (Tocilizumab(mAb abti IL-6))
 - Anti-TNF (etanercept (TNFRII/FcIgG1), adalimumab (mAb anti- TNF-alpha), infliximab (mAb anti-TNF-alpha)).
 - Rituximab (aAb abti CD20)

La presencia de uveítis aumenta la probabilidad de requerir un tratamiento intensivo para poder controlar la enfermedad [32,43].

g Pronóstico

Con los tratamientos disponibles hoy en día se consigue un adecuado control de la enfermedad en la mayoría de pacientes. Sin embargo, un elevado número de pacientes necesitan recibirlos durante periodos de tiempo prolongado [44].

Algunos factores se relacionan con una mayor riesgo de persistencia de la actividad inflamatoria, y por tanto de recibir un tratamiento más intensivo: El retraso diagnóstico, las formas poliarticulares y FR positivo o la afectación de la cadera entre otros [45,46].

En los casos en los que se consigue suspender el tratamiento tras alcanzar una remisión mantenida de la enfermedad, aproximadamente 2/3 necesitan reiniciarlo en algún momento del seguimiento por recaída [47,48].

Aquellos que han recibido anti TNF generalmente recaen antes del tercer año desde su retirada y hasta un 40% presentan una recaída en los siguientes 8 meses [49–51]. La recaída previa, aumenta la probabilidad de nuevo brote de la enfermedad tras una segunda retirada del tratamiento [52].

2.1.3.- Enfermedades autoinmunes sistémicas

Consideramos enfermedades autoinmunes sistémicas aquellas que presentan clínica extrarticular y que clásicamente se caracterizan por una alteración predominante en respuesta humoral y por la presencia de autoanticuerpos. Dentro de este grupo destacan por su prevalencia y gravedad en niños, el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis juvenil y la esclerosis sistémica[53].

I Lupus eritematoso sistémico

a Definición

El lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) es una enfermedad autoinmune heterogénea con afectación multisistémica[19]. Puede presentar una gran variedad de síntomas tales como fiebre, úlceras orales, eritema malar, citopenias, nefropatía, afectación pulmonar o clínica neurológica [54,55]. Su diagnóstico es complejo y se basa en criterios clínicos. Hasta 2012 el diagnóstico de LESp se realizaba mediante la extrapolación de los criterios ACR, definidos inicialmente para población adulta, a la población pediátrica. Sin embargo en 2012 se publicaron los criterios SLICC (Clinical Lupus International Collaborating Clinic) que han demostrado una alta sensibilidad para el diagnóstico de lupus pediátrico y en 2019 los criterios ACRp ([Tabla 2.2](#)) [56].

b Epidemiología

El Lupus eritematoso sistémico tiene una prevalencia en la infancia 10-15 veces menor que la AIJ en población caucásica, aunque este dato es difícil de conocer debido a que varía mucho entre etnias, sexo y regiones geográficas. No existen estudios de prevalencia de LESp en España. Aproximadamente el 20% de los casos de LES se presentan en la edad pediátrica. El 60% de los casos se presentan en mayores de 10 años y solo un 5% en menos de 5 años [19].

c Etiopatogenia

El LESp se considera una enfermedad de origen multifactorial, que aparece como resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales.

Considerada una enfermedad secundaria a un fallo en la regulación de la respuesta inmune humoral, por la alta prevalencia de autoanticuerpos, recientemente se han documentado numerosas alteraciones en el funcionamiento del sistema inmune de estos pacientes, no solo en relación a la pérdida de tolerancia hacia antígenos nucleares, sino también relacionados con el funcionamiento, desarrollo y respuesta del sistema inmune innato [57].

Se han descrito alteraciones en las vías de señalización intracelular, en el aclaramiento de residuos, presencia de activación de linfocitos B autorreactivos, producción de autoanticuerpos, pérdida de tolerancia a lo propio mediada por linfocitos T, disminución de la eficacia de la vigilancia inmune de las células reguladoras y un aumento de linfocitos TH17 (proinflamatorios) [57].

También se ha notificado la presencia de alteraciones en el funcionamiento de monocitos y neutrófilos, con afectación de las funciones de migración y adhesión, alteración de la fagocitosis, señalización monocitaria y desarrollo de los macrófagos, así como una sobreexpresión de los genes que participan en la respuesta inmune mediada por interferón en las células monocíticas, sobre todo en los niños con LES [57,58].

Se han identificado alteraciones genéticas monogénicas relacionadas con la aparición de LESp en edades precoces y con la existencia de casos familiares (LES familiar). Además determinados polimorfismos relacionados con cambios en los receptores Toll-like o en receptores de linfocitos B parecen aumentar el riesgo de padecerlo [57].

d Clínica

La clínica del LESp es muy diversa. Puede presentarse de forma aguda, con clínica grave desde un primer momento o con sintomatología leve y un curso más subagudo. En la edad pediátrica se asocia con una mayor afectación de órganos diana y una evolución más grave que en el adulto [59].

La fiebre suele ser una manifestación frecuente. En ocasiones se acompaña de un síndrome constitucional con astenia y pérdida de peso. En al menos un 50% de los pacientes se observan estos síntomas constitucionales [60].

En la piel puede aparecer un exantema característico en la cara, denominado “en alas de mariposa” debido a su morfología. Es también frecuente la presencia de aftas orales, alopecia, fotosensibilidad y fenómeno de Raynaud [61,62].

Hasta un 90% de los de los pacientes pueden presentar afectación articular en algún momento de la evolución de la enfermedad. Cuando aparece artritis, generalmente es simétrica, de pequeñas articulaciones de las manos [63].

Hasta un 20% de los pacientes pueden asociar un síndrome antifosfolípido con riesgo aumentado de trombosis [64]. Este síndrome se caracteriza por la presencia de anticuerpos anticardiolipina, antiB2 glicoproteína o anticoagulante lúpico. Varios estudios que evaluaron el riesgo trombótico en niños con LES y anticuerpos positivos sitúan el riesgo de trombosis entre 2.2 y 6.6 % anual [65,66].

Las manifestaciones cardiopulmonares son raras en la infancia, a veces puede aparecer pericarditis en el contexto de una poliserositis [60].

La clínica neurológica es mucho más frecuente en el lupus pediátrico que en el adulto (26%), en forma de convulsiones y psicosis[62,67].

Pueden tener afectación gastrointestinal con hepatoesplenomegalia, hepatitis, serositis y dismotilidad esofágica[60].

Desde el punto de vista analítico se produce hipocomplementemia, positividad de autoanticuerpos ANA+, anti DNA+ y ENAs +. Generalmente se acompaña de linfopenia y anemia[60,68].

En la tabla siguiente se muestran los criterios diagnósticos de LES según la SLICC (Clinical Lupus International Collaborating Clinic)[69].

Tabla 2.2 Criterios diagnósticos de LESp según la SLICC.

Criterios diagnóstico LESp SLICC	
CRITERIOS CLÍNICOS	CRITERIOS INMUNOLÓGICOS
1. Lupus cutáneo agudo o subagudo	1. ANA +
2. Lupus cutáneo crónico	2. Anti-DNA +
3. Úlceras orales o nasales	3. Anti- Sm +
4. Alopecia no cicatricial	4. Antifosfolípidos +
5. Sinovitis 2 o más articulaciones	5. Hipocomplementemia (C3, C4 y CH50)
6. Serositis (pleuritis o pericarditis)	6. Coombs directo + en ausencia de anemia hemolítica

7. Renal: proteína/creatinina o proteinuria 24h >500 mg o presencia de cilindros hemáticos

8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome orgánico cerebral

9. Anemia hemolítica autoinmune

10. Leucopenia (<4000) o linfopenia (<1000)

11. Trombopenia <100000

Se puede diagnosticar a un paciente de LESp si reúne 4 criterios, al menos uno de ellos clínico y otro inmunológico, o presenta nefritis lúpica en presencia de ANA o anti-DNAs.

e Tratamiento y pronóstico

El tratamiento del LESp se basa en la utilización de corticoides, fármacos inmunosupresores y fármacos biológicos. Se emplean corticoides a dosis altas o en pulsos, en pacientes con sintomatología grave, afectación renal (sobre todo en los primeros meses desde el diagnóstico), o en aquellos casos en los que no se consigue un adecuado control de la enfermedad a pesar de los tratamientos disponibles [70].

Los inmunosupresores más comúnmente utilizados así como una orientación sobre su uso, se muestra en la Tabla 2.3. La elección de uno u otro fármaco dependerá de la gravedad global de la enfermedad, órgano diana afecto y grado de afectación y tolerancia del tratamiento inmunosupresor actual o previo [55,70–72].

Comparado con el tratamiento en adultos, supone un reto importante, debido al curso más imprevisible y grave de la enfermedad en pediatría, menos estudios pediátricos de eficacia y seguridad, mayor tiempo de exposición a los inmunosupresores y dificultades de administración [54,70]. Recientemente se han publicado unas recomendaciones pediátricas elaboradas por el grupo SHARE con el objetivo de homogeneizar la práctica médica [55].

Tabla 2.3 Fármacos utilizados en el tratamiento del LESp.

Inmunosupresores en LESp	Indicación
Corticoides	Fase aguda primera línea. Posteriormente dosis y vía administración según manifestaciones clínicas.
Hidroxicloroquina	Siempre, salvo contraindicación
Azatioprina	LEs leve-moderado sin afectación órgano diana. Mantenimiento nefritis lúpica
Metotrexato	LEs sin afectación órgano diana (manifestaciones articulares/cutáneas)
Micofenolato de mofetilo (MMF)	Inducción nefritis lúpica Mantenimiento nefritis lúpica Manifestaciones graves. Mejor perfil de seguridad que ciclofosfamida. De elección en LESp grave.
Ciclofosfamida	LESp grave si fallo de MMF o factores mal pronóstico o mala adherencia. <ul style="list-style-type: none"> • Inducción nefritis lúpica • LES neuropsiquiátrico • LES con afectación pulmonar
Tacrólimus	Mantenimiento nefropatía lúpica
Fármacos biológicos	
Belimumab (B lymph stimulator)	Coadyuvante en LESp activo moderado a pesar de tratamiento estándar.
Rituximab (Anti CD20)	LEs refractario

A pesar del uso de diversos tratamientos, un alto porcentaje de niños continúa teniendo actividad de la enfermedad. Este porcentaje es mayor comparado con los adultos, lo cual refleja una mayor agresividad de esta enfermedad en la infancia. Esto supone una mayor probabilidad de secuelas, bien secundarias a la enfermedad, bien a una mayor exposición a tratamientos inmunosupresores o fármacos biológicos comparado con la población adulta. La supervivencia de la enfermedad es mayor de 90% a 10 años,

aunque la mortalidad sigue siendo cuatro veces superior a la de la población general [73–75].

II Dermatomiositis Juvenil

a Definición

La dermatomiositis Juvenil es una enfermedad autoinmune, de curso crónico de inicio en la infancia.

b Epidemiología

Su prevalencia es muy baja, de 1 /2-3 millones de niños, con una incidencia anual de 2-4 casos por millón de niños [76–78]. El pico de incidencia es entre los 5 y los 14 años, con una edad media de inicio de 7 años [79,80].

c Etiopatogenia

Su etiopatogenia es multifactorial, con factores genéticos y ambientales implicados en su aparición. El polimorfismo TNFalpha-308 se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad y con un curso más grave [81]. Los factores ambientales como la exposición intensa a la luz ultravioleta o los cuadros infecciosos se han identificado como activadores de la enfermedad o de los brotes y como factores pronósticos de la enfermedad [82,83].

Desde el punto de vista inmune, tanto la vía humoral como la celular tienen un papel relevante en la enfermedad. La producción de citoquinas proinflamatorias se encuentra elevada en los pacientes con DMJ [81]. Se ha demostrado que los genes del interferón alpha y las proteínas relacionadas con su activación, se encuentran sobrepresados en los pacientes con dermatomiositis [84]. Además, es frecuente encontrar autoanticuerpos hasta en el 80% de los pacientes con DMJ [80,85].

d Clínica

Las manifestaciones más frecuentes, y por las que recibe el nombre la enfermedad, son la afectación muscular con debilidad progresiva de predominio proximal y la aparición de lesiones cutáneas, algunas de ellas patognomónicas como las pápulas de Gottron [80]. Pueden producirse otras manifestaciones clínicas que pongan en riesgo la vida del paciente, especialmente en el caso de afectación pulmonar con la aparición de una neumopatía intersticial, en ocasiones rápidamente progresiva[86–88].

Es frecuente encontrar autoanticuerpos algunos de los cuales presentan además diversas asociaciones clínicas (Tabla 2.4) [80,81]

Tabla 2.4 Autoanticuerpos en dermatomiositis juvenil.

Autoanticuerpos en DMJ y asociación clínica	
Anti-Mi2	DMJ clásica, exantema, enfermedad más leve.
Anti-p155 /140	Ulceración cutánea, edema, fotosensibilidad grave, lipodistrofia, CPK baja, curso crónico
Anti-MDA5	Enfermedad pulmonar intersticial, artritis. Hipomiopáticos
Anti MJ	Disfonía, calcinosis, curso monocíclico, afectación gastrointestinal.

Comparado con los adultos, los niños suelen tener mayor grado de vasculopatía, calcinosis, telangiectasis periungueales y gingivales y ulceración. Sin embargo el pronóstico a largo plazo es mejor [89]. Es mucho menos frecuente la aparición de neumopatía intersticial y extremadamente raras las publicaciones en las que la DMJ se presenta como un cuadro paraneoplásico [88–91].

e Tratamiento y pronóstico.

El tratamiento de la DMJ, está encaminado a atenuar y conseguir una mejor regulación la respuesta inflamatoria del paciente con el objetivo de conseguir la remisión de la enfermedad. La elección de la combinación de fármacos depende del tipo y grado de afectación que nos encontramos.

Las formas leves se tratan con corticoterapia oral y metotrexato. Las formas moderadas o graves reciben inicialmente tratamiento con inmunoglobulinas i.v. (IGIV) mensuales y corticoterapia, inicialmente en pulsos que se mantiene en pauta descendente entre 6 meses y 1 año, y un FAME o inmunosupresor (metotrexato, micofenolato, ciclosporina o tacrólimus según respuesta y gravedad de las manifestaciones clínicas) [92]. En algunos pacientes graves refractarios utilizan además fármacos biológicos, como rituximab o anti-TNF [93,94].

Aunque no hay un alto nivel de evidencia para indicar la retirada del tratamiento tras alcanzar la remisión, se debe mantener hasta que el paciente se encuentre en remisión y sin corticoterapia al menos 1 año [80].

f Pronóstico

Su mortalidad a 5 años es menor del 5% y de alrededor del 3 % a largo plazo [77]. A pesar de la baja mortalidad, presenta una importante morbilidad, ya que un porcentaje considerable puede presentar actividad de la enfermedad en mayor o menor grado a pesar del tratamiento (40-60%) [77].

La enfermedad cutánea grave, el retraso diagnóstico y de inicio del tratamiento, la afectación difusa en RMN o algunos autoanticuerpos se han relacionado con un peor pronóstico [80].

Con un tratamiento precoz, la mayoría de los pacientes consiguen la remisión o al menos un adecuado control de la enfermedad con baja actividad inflamatoria, sin embargo, solo 1/3 de los pacientes presentan una forma monofásica de la enfermedad, sin recaída posterior tras suspender el tratamiento. El resto, presenta formas policíclicas o persistentes de la enfermedad y requerirá tratamiento durante periodos muy largos de forma continuada o intermitente. Cabe destacar que aproximadamente en un 6.5% persiste una discapacidad importante que implicará una intensificación del tratamiento [77,89].

2.2.- El sistema inmunológico

El sistema inmune es una red compleja de órganos, proteínas y células encargadas de defendernos de aquello extraño a nuestro organismo y por tanto potencialmente dañino. Tiene además una importante función en el reconocimiento y tolerancia de lo propio y en la vigilancia tumoral [95].

2.2.1.- Fundamentos del funcionamiento del sistema inmune [95-97]

El funcionamiento del sistema inmune es altamente complejo y, aunque durante la última década se han producido grandes avances en su conocimiento, todavía quedan muchos aspectos por conocer.

De forma esquemática podemos considerar que presenta tres líneas defensivas :

Una primera línea, anatómo-fisiológica que impide la entrada de microorganismos y dificulta su expansión (piel, pH gástrico, temperatura corporal...), una segunda línea denominada respuesta innata, más rápida y rudimentaria y una tercera línea, denominada respuesta adaptativa que se desarrolla de forma más lenta pero es mucho más específica [98].

La respuesta innata se caracteriza por no ser antígeno dependiente, ni tener memoria inmunológica. Desde el punto de vista celular se lleva a cabo principalmente por macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, linfocitos NK, basófilos y linfocitos T.

La respuesta adaptativa se divide en humoral y celular. Aparece más tardíamente y presenta memoria inmunológica, es decir, aumenta su rapidez y eficacia cuando se entra de nuevo en contacto con un antígeno reconocido previamente.

Las células implicadas en esta respuesta son los linfocitos T, activados a través de células presentadoras de antígenos (APCs) y linfocitos B que pueden realizar un reconocimiento antigénico sin necesidad de una APCs [95].

Tiene una función de reconocimiento de antígenos específicos y en condiciones normales posee inmunotolerancia. Es decir, es capaz de diferenciar lo ajeno de lo propio mediante un sistema de selección que se produce en el timo para los linfocitos T y en la médula ósea para los linfocitos B, de tal forma que aquellos autorreactivos son destruidos antes de que tenga la oportunidad de contactar con un antígeno propio [99,100].

Los linfocitos T expresan un receptor especial denominado TLR que se une a los antígenos presentados por las APCs a través de los complejos mayores de histocompatibilidad MHC (células dendríticas, macrófagos, linfocitos B...). Cuando ambos entran en contacto se produce una activación del linfocito T que comienza a producir citoquinas y se diferencia en linfocito T citotóxico o linfocito T helper. Este último tiene una función esencial en la optimización de la respuesta inmune mediante la activación de otras células, entre ellas los linfocitos B [95,101].

Los linfocitos B, una vez activados por antígenos extraños, entran en fase de proliferación y diferenciación hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos o células B memoria. Los linfocitos B producen inmunoglobulinas de diferentes tipos IgM, IgG, IgA, IgE e IgD. Durante la maduración de la respuesta celular se produce un cambio de isotipo de inmunoglobulina. La primera inmunoglobulina que se produce suele ser de tipo IgM (contacto reciente con el antígeno) y tras la maduración del linfocito B se produce un cambio de isotipo a IgG. Esta última inmunoglobulina indica contacto antiguo y se relaciona con la existencia de memoria inmunológica. Estos linfocitos tienen por tanto un papel fundamental en la respuesta mediada por anticuerpos, que sin embargo a su vez está controlada o dirigida por los linfocitos T [95–97].

Toda esta compleja interacción del sistema inmune se encuentra regulada por mediadores inflamatorios positivos y negativos conocidos como citoquinas o interleucinas y la acción de otros subtipos celulares que se encargan de suprimir o limitar la respuesta inmune (Treg FoxP3), o los TH17 que producen una activación del mismo [102–105].

Esta respuesta adaptativa es la que constituye el éxito de la vacunación. Nuestro sistema inmune “recuerda” el antígeno con el que se nos vacunó y reconoce de forma rápida y eficaz el patógeno que contiene ese antígeno en un segundo tiempo.

2.3.- Las vacunas

La vacunación es uno de los mayores descubrimientos de la humanidad. Ha demostrado ser una de las estrategias más eficaces para la prevención de enfermedades infecciosas [13]. Se estima que cada año se salvan entre 2-3 millones de vidas gracias a los programas de implantados por todo el mundo[106].

Su éxito radica en conseguir la inmunidad del individuo sin asumir los riesgos que supone desarrollar la enfermedad, de tal forma que cuando un sujeto vacunado es expuesto al agente infeccioso salvaje, su sistema inmune lo reconoce y controla antes de que produzca sintomatología[14].

2.3.1.- Enfermedades inmunoprevenibles.

Se denominan así aquellas enfermedades susceptibles de ser evitadas mediante la inmunización, es decir, mediante la administración de una vacuna (Tabla 2.5).

Tabla 2.5 Enfermedades inmunoprevenibles

PRINCIPALES ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES [107]	
Enfermedades inmunoprevenibles con vacuna incluida en calendario de vacunación actual	Otras vacunas para situaciones especiales
Hepatitis B	Cólera
Haemophilus Influenzae tipo b	Encefalitis centroeuropea
Infección por meningococo	
Infección por Neumococo	Encefalitis japonesa
Difteria	Fiebre Tifoidea
Sarampión	Fiebre amarilla
Rubeola	Hepatitis A
Parotiditis	Covid-19
Poliomelitis	Rabia
Tétanos	Tuberculosis
Tos ferina	
Varicela	
GEA por Rotavirus	
Infección por VPH	
Hepatitis A (grupos de riesgo)	
Gripe (grupos de riesgo)	

2.3.2.- Conceptos básicos sobre vacunología

Desde el descubrimiento de la vacuna de la viruela en 1798 se han desarrollado numerosas vacunas y se han implementado estrategias novedosas con el objetivo de mejorar la inmunogenicidad y seguridad de las mismas [108,109].

Actualmente existen dos grandes grupos de vacunas: aquellas que utilizan microorganismos completos (vivos atenuados o inactivados) y aquellas que utilizan fragmentos o proteínas de los agentes patógenos[108].

I Tipos de vacunas

a Vacunas de microorganismos vivos atenuados

Contienen patógenos que han sido debilitados, consiguiendo un agente menos virulento que la cepa salvaje. Generalmente son vacunas producidas a partir de virus, ya que son genéticamente menos complejos y es más sencillo controlar su atenuación [14]. Estas vacunas inducen una inmunidad celular y humoral muy potente, que persiste a largo plazo, incluso con una sola dosis, y es comparable a la generada a partir de la cepa salvaje [14,110].

Una de las limitaciones que presentan es que requieren de precauciones especiales de administración en pacientes con una inmunidad comprometida, ya que podrían eventualmente desarrollar enfermedad por el virus vacunal [9,110].

En el caso del virus de la Varicela Zóster, el virus puede quedarse acantonado y dar lugar a reactivaciones en forma de herpes zóster [111].

Actualmente existe en España vacunación sistemática frente a 4 enfermedades mediante el uso de vacunas de virus vivos atenuados: sarampión, rubéola, parotiditis y varicela. En algunas regiones se incluye además la BCG (Bacillus Calmete-Guerin), única vacuna de microorganismo atenuado bacteriana [112].

Existe otra vacuna, la vacuna del rotavirus, recomendada pero no financiada actualmente salvo algunas excepciones, en la que hay una reordenación genómica de tal forma que se consigue un virus de baja patogenicidad con antígenos de la forma del virus más patogénica [14].

b Vacunas de microorganismos no vivos

Se caracterizan porque contienen fragmentos de patógenos (proteínas, polisacáridos, ARN...) o patógenos completos inactivos. Al no contener organismos infecciosos vivos ni partículas infecciosas nunca podrán desencadenar la infección.

Estas vacunas, que tienen la ventaja de ser igualmente seguras en pacientes sanos que en inmunodeprimidos, tienen como desventaja suelen generar una respuesta menos potente del sistema inmune y es frecuente necesitar dosis de recuerdo [110]. La incorporación de coadyuvantes (moléculas con capacidad para potenciar y

modular la respuesta inmune) a la composición de estas vacunas y la administración de dosis repetidas ha mejorado su inmunogenicidad a largo plazo [14,113,114].

b.i. Vacunas inactivadas

Se producen mediante la inactivación del patógeno completo mediante calor, radiación o sustancias químicas. El patógeno pierde por completo la capacidad infecciosa y de replicación. Sin embargo, el sistema inmune es capaz de reconocerlo y generar una respuesta inmune frente a él. Las vacunas de pertusis completa, hepatitis A, rabia, encefalitis japonesa y cólera son ejemplos de vacunas inactivadas.

b.ii. Vacunas subunidades

Estas vacunas no contienen el microorganismo completo, sino fragmentos seleccionados: proteínas, polisacáridos o pequeñas unidades de un virus (virus-like particles). Es frecuente en este tipo de vacunas la combinación del antígeno vacunal con un adyuvante, con el objetivo de intensificar la respuesta inmune [113]. Esto tiene especial relevancia en el caso de poblaciones con una respuesta inmune menos energética, como sucede en el caso de la época de lactante, o potencialmente en pacientes inmunodeprimidos. Estas subunidades pueden ser de varios tipos [14]:

- Antígenos proteicos, que pueden ser purificados a partir de preparados del patógeno completo o pueden ser creados mediante ingeniería genética recombinante. La vacuna de la gripe, pertusis acelular, hepatitis B, papilomavirus, meningococo B y herpes zoster están constituidas por antígenos proteicos.
- Polisacáridos purificados a partir de patógenos completos. Es el caso de la vacuna Pneumococo 23V o la meningocócica polisacáridica. Destacan las vacunas conjugadas polisacáridicas que consisten en la unión de un fragmento polisacáridico con una proteína. Este método aumenta mucho la capacidad inmunogénica de la vacuna, proporciona inmunidad a largo plazo y evita el

fenómeno de hiporrespuesta con dosis repetidas que se observa en las vacunas de polisacáridos. Esto es el caso de las vacunas de meningococo C, meningococo ACWY y neumocócica conjugadas.

- Vacunas de toxoides. Se producen mediante procedimientos que generan una pérdida de capacidad toxigénica de la toxina (calor, formaldehído...). Algunos ejemplos son la vacuna del tétanos o la difteria.

Se están desarrollando otras tecnologías vacunales (p.ej. vacunas basadas en tecnología ARN) con el objetivo de acelerar el desarrollo de nuevas vacunas y mejorar la inmunogenicidad [14]. Algunas vacunas frente SARS-cov2 serían un ejemplo de esto (<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines>).

II ¿Cómo funcionan las vacunas?

El funcionamiento de las vacunas se basa en la activación controlada del sistema inmune, de forma más sutil a como lo haría el agente patógeno y sin desarrollar los síntomas de la enfermedad. Lo increíble de esta respuesta inmune es que es capaz de desarrollar memoria inmunológica, es decir, es capaz de volver a reconocer al antígeno o patógeno con el que tuvo contacto años atrás y generar en esta segunda ocasión una rápida respuesta que evita el desarrollo de la enfermedad [14].

Gracias a esta maravilla evolutiva, existen enfermedades infecciosas que solo se desarrollan una vez en la vida. Esta capacidad de memoria es la que se aprovecha en el diseño de las vacunas, creando un agente doble del patógeno infeccioso que no tiene o tiene muy disminuida la capacidad para generar la enfermedad.

Los mecanismos exactos a través de los cuales las vacunas inducen protección son múltiples y todavía no del todo conocidos. De forma simplificada se puede decir que en un primer momento se produce la activación de la respuesta innata mediante la activación de subpoblaciones de linfocitos T y otras células inmunológicas como células dendríticas... Posteriormente se produce la activación de la respuesta adaptativa,

mediada por linfocitos B y caracterizada por la producción de anticuerpos altamente específicos que reconocen el patógeno o antígeno vacunal, y tienen capacidad para neutralizar la infección viral, neutralizar toxinas bacterianas o inducir opsonofagocitosis o la activación del sistema del complemento [14,110,115].

Hasta hace no mucho se pensaba que los niveles elevados de anticuerpos específicos eran los que protegían de las enfermedades tras la vacunación y su pérdida era equiparable a la pérdida de protección inmune. Por fortuna, nuestro sistema inmunológico ha evolucionado hacia la creación de vías redundantes de protección, de tal forma que en algunos casos la pérdida de títulos de anticuerpos detectables en suero no implica necesariamente la pérdida de la protección [116]. Recientemente, además, se ha demostrado que la inmunidad innata no solo tiene relevancia en la regulación de la respuesta medida por linfocitos T, sino que también tienen un papel clave en la calidad, magnitud y persistencia de los anticuerpos a largo plazo. Este hallazgo se postula una como pieza fundamental para la mejor comprensión del funcionamiento y desarrollo de nuevas vacunas [96,110].

III Medida de la inmunoprotección

El objetivo de la vacunación es conferir inmunidad frente a una determinada infección. Según el grado de respuesta inmune de cada individuo y según el tipo de vacuna la protección generada puede ser frente al desarrollo de infección sistémica o grave, infección de mucosas o incluso erradicación del estado de portador [116].

Sin embargo, no es sencillo conocer el grado de protección que adquiere un individuo concreto tras recibir una vacuna. La forma a priori más fiable de conocer esto, sería que el sujeto que la recibe no se infectara tras una exposición al agente infeccioso.

Esta información se ha podido recoger en casos de brotes en comunidades en las que ya existían algunos individuos vacunados (sobre todo antes de la implantación de los calendarios sistemáticos de vacunación). Sin embargo, dado que exponer a los sujetos al microorganismo en cuestión no sería ético ni práctico, y los estudios poblacionales son costosos y requieren tiempos largos, se han intentado definir parámetros de protección vacunal que se utilizan como correlatos o marcadores subrogados de protección inmune [116].

a . Riesgo infeccioso relacionado con la exposición

El riesgo infeccioso en un sujeto vacunado no solo depende de la eficacia de la vacuna, sino que también está influenciado por el grado de inmunidad de la población en la que se mueve [117]. En zonas con una baja incidencia de la enfermedad, y por lo tanto con baja probabilidad de entrar en contacto con el agente infeccioso (por ejemplo, donde exista una alta cobertura vacunal), el riesgo de enfermedad será bajo y por tanto será difícil evaluar la eficacia vacunal solo con este criterio.

b . Marcadores de inmunoprotección: Correlatos o marcadores subrogados

Existen diversas formas de conocer con un alto grado de certeza, a nivel de laboratorio, si un sujeto concreto está o no protegido frente a una infección tras haber recibido una vacuna sin que este tenga que exponerse al agente infeccioso para demostrarlo.

b.i. Seroprotección, respuesta humoral

Las vacunas generan una alta producción de anticuerpos con capacidad neutralizante por parte de los linfocitos B en suero o mucosas [110,116]. Esta respuesta antígeno específica mediada por anticuerpos se puede evaluar para cada vacuna administrada mediante diferentes ensayos, principalmente midiendo los niveles o títulos de anticuerpos (ELISA/IFI) o determinando su capacidad neutralizante y/o opsonofagocítica [110].

El determinante inmunológico que se correlaciona de forma fidedigna con el grado de protección del individuo, generalmente el título de anticuerpos neutralizantes, se denomina correlato de protección y es específico para cada vacuna. Sin embargo, en ocasiones, se requiere la realización de técnicas complejas solo disponibles a nivel experimental. En estos casos se definen otros marcadores más fáciles de medir e implementar en la práctica clínica que se conocen como marcadores subrogados. En muchos de los casos se trata del título los anticuerpos

totales, ya que presentan una buena correlación con el correlato de protección definido previamente [116,118]

Desafortunadamente, en algunos casos, aunque se ha comprobado *in vitro* e *in vivo* que la vacuna en cuestión genera producción de anticuerpos y produce protección frente a la infección en un gado importante, no se ha conseguido identificar un correlato de protección individual adecuado y por tanto es más difícil evaluar su eficacia en un sujeto concreto. Este es el caso de la vacuna de VVZ [119].

b.ii. Respuesta celular

Como acabamos de señalar, en la mayoría de las vacunas son los niveles de anticuerpos en un momento dado los que se correlacionan con el grado de protección, es decir, es necesario que estos anticuerpos se mantengan por encima de un determinado punto de corte para poder garantizar protección inmune del paciente, de tal forma que si descienden por debajo de ese valor, el sujeto queda desprotegido [116].

Sin embargo, no siempre que se pierden los títulos de anticuerpos se produce una desprotección del individuo, ya que las vacunas también inducen memoria celular. Esta protección inmune se mantiene gracias a la memoria generada tanto por las células B memoria como los linfocitos T [120–122].

En algunas vacunas, tras un primer pico de anticuerpos a las pocas semanas de su administración, sus niveles disminuyen de forma progresiva hasta hacerse casi indetectables en un elevado porcentaje de los sujetos que la reciben, sin que por ello pierdan la protección. Este es el caso de la vacuna contra el virus de la hepatitis B [123].

A pesar del creciente interés en conocer mejor la importancia de la respuesta celular en el campo de la vacunología, no es habitual que estas técnicas de medición estén disponibles en la práctica clínica.

c Marcadores de protección utilizados actualmente para las diferentes vacunas del calendario vacunal

A nivel clínico, la protección inmunológica generada por las vacunas se mide habitualmente mediante la detección de anticuerpos en sangre debido a su mayor sencillez.

c.i. Bacterias encapsuladas

Existen tres vacunas incluidas en el calendario vacunal con estas características: *haemophilus influenzae*, neumococo y meningococo.

El correlato en este tipo de vacunas es la presencia y/o niveles de títulos suficientes de anticuerpos bactericidas u opsonofagocíticos, sin embargo, dado que son difíciles de medir en la práctica clínica diaria, los anticuerpos neutralizantes son utilizados como marcador subrogado de protección [116].

- Vacuna conjugada de Hib

Hib es un antígeno independiente del linfocito T, sin embargo tras su conjugación adquiere la habilidad de estimular a los linfocitos T y hacer partícipe a la memoria celular en la inmunoprotección [124]. Para la evaluación de la inmunoprotección generada por esta vacuna se consideran los títulos de anticuerpo determinados mediante ELISA en función del objetivo deseado: prevención de portadores o prevención de infección grave.

- Prevención infección grave: $\geq 0.15 \mu\text{g/ml}$ en cualquier momento y probablemente permanece en el tiempo en pacientes con niveles iniciales de $1 \mu\text{g/ml}$ tras vacunación [116,124].
- Inmunidad a largo plazo $1 \mu\text{g/ml}$.
- Prevención de portador nasal: $\geq 5 \mu\text{g/ml}$ postinmunización [125].

- Pneumococo

Los niveles de anticuerpos contra neumococo se miden mediante ELISA. La presencia de anticuerpos opsonofagocíticos se relaciona con la presencia de títulos por encima de $0,2 \mu\text{g/ml}$ en niños [116,126].

La OMS ha definido como criterio serológico global de protección frente a enfermedad neumocócica invasiva un título $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ de anticuerpos IgG frente al polisacárido capsular del neumococo y una actividad opsonofagocítica (OPA) del suero $\geq 1/8$ un mes después de la primovacunación.

-Meningococo C

La respuesta humoral se pueden medir mediante ELISA (marcador subrogado), pero solo los test que miden actividad bactericida se correlacionan con inmunoprotección (correlato de protección) [127].

Aunque los títulos mayores 1:4 probablemente confieran protección suficiente, actualmente se considera que un sujeto está protegido si el título de anticuerpos bactericidas en suero es mayor igual a 1:8. La desaparición de anticuerpos detectables se correlaciona claramente con la pérdida de inmunidad [127,128].

c.ii. Bacterias productoras de toxina

En el caso de bacterias productoras de toxinas, existe muy buena correlación entre los niveles de anticuerpos y protección clínica. Este es el caso de la vacuna contra la difteria y contra el tétanos [117].

Para ambas, los niveles de anticuerpos por encima de 0.01 $\mu\text{g/ml}$ ofrecen una adecuada protección (sobre todo frente a formas graves de la enfermedad), y niveles por encima de 0.1 $\mu\text{g/ml}$ una protección completa. La aparición de enfermedad por encima de esos niveles de anticuerpos, que es excepcional, podría estar probablemente relacionado con la dificultad de difusión de anticuerpos al lugar de la lesión [116].

c.iii. Virus que infectan mucosas y luego generan viremia

Poliomielitis, vacuna inactivada

Existen dos vacunas frente a la polio: La vacuna de polio oral de virus atenuados y la vacuna de virus inactivados. Esta última es la incluida en el calendario vacunal actual. La viremia se previene con unos títulos de anticuerpos de 1:8 (incluso 1:4).

Sarampión

El papel protector de los anticuerpos generados frente al sarampión ha sido puesto de manifiesto gracias a la evidencia del papel profiláctico que tiene la administración de IGIV tras la exposición al virus salvaje. De hecho, los casos de fallo vacunal descritos se relacionan con la pérdida o ausencia de anticuerpos [116].

La presencia de títulos >120 mIU/ml protege frente a la enfermedad y por encima de 1000 mIU/ml protege tanto de la infección como del desarrollo de enfermedad.

Sin embargo, esta vacuna también induce inmunidad celular, que tiene un papel importante sobre todo en el contexto de títulos bajos de anticuerpos en individuos vacunados. Se ha visto que los lactantes con títulos bajos de anticuerpos que han recibido la vacuna desarrollan la infección en un porcentaje menor que aquellos lactantes con títulos bajos de anticuerpos procedentes de la madre que no habían sido todavía vacunados. Sin embargo, aquellos con títulos por encima de 125 ml/U no desarrollaban la infección independientemente de su estado vacunal o infeccioso previo [129].

Parotiditis infecciosa

El papel de los títulos de anticuerpos neutralizantes en el papel protector frente al virus de la parotiditis no ha sido adecuadamente definido.

La inmunización pasiva no ha demostrado protección en el caso de la parotiditis infecciosa, lo cual genera dudas sobre el papel de los títulos de anticuerpos como correlato de protección [116].

En cuanto a la respuesta celular en este tipo de vacunas, se ha demostrado su existencia, aunque tampoco su papel ha sido suficientemente aclarado.

Se han propuesto títulos de 1:2 de anticuerpos neutralizantes o 1:8 por hemaglutinación como niveles protectores, aunque actualmente no se ha conseguido establecer ningún correlato de protección de forma adecuada [116].

Rubeola

El virus de la rubeola es candidato a erradicación global ya que el humano es el único huésped conocido y existe una vacuna segura y altamente eficaz [130,131].

La vacuna de la rubeola genera una respuesta inmune robusta tanto humoral como celular, con altos niveles de anticuerpos neutralizantes que muestran una buena relación con inmunoprotección [124,140].

Aunque se ha observado que títulos bajos de anticuerpos no necesariamente se correlacionan con susceptibilidad a la infección, los intentos de establecer un correlato de protección clínica de la respuesta celular han sido fallidos hasta el momento [118,133]. En años recientes el radioinmunoensayo se ha definido como la técnica de referencia para determinar la inmunidad frente a rubeola. Se ha definido como correlato de protección unos niveles de anticuerpos de 10 UI/ml mediante ELISA, que se correspondería con un título de anticuerpos neutralizantes de 1:8 [132]. La medición de células B memoria específicas frente a rubeola podría ser un correlato alternativo, más adecuado en aquellos sujetos con menores niveles de anticuerpos, de momento no disponible como prueba de rutina [134].

IV Inmunogenicidad a medio y largo plazo de las vacunas

a En el niño sano

a.i. Sarampión, rubéola y paperas/parotiditis

Los títulos de sarampión, rubeola y paperas descienden progresivamente tras alcanzar un pico a las pocas semanas desde su administración. Cuando la vacuna se administra en el segundo año de vida el 95% de los niños desarrollan inmunidad, que asciende hasta el 99% tras una segunda dosis [135].

La tasa de disminución anual es variable entre diferentes estudios y para los diferentes componentes vacunales. Se sitúa entre un 3%- 9.7% al año de media, aunque tiene una importante variabilidad interindividual[136].

Un estudio realizado en Bélgica, evaluó la persistencia de anticuerpos frente a sarampión, rubéola y parotiditis en niños vacunados con 1 o 2 dosis de vacuna SRP (Priorix o Priorix –tetra (junto varicela) GSK) [137]. Tras 10 años desde su administración los títulos de anticuerpos frente a sarampión y rubeola disminuyeron de forma moderada aunque se situaban en el rango de seroprotección. Los títulos frente a parotiditis se mantuvieron relativamente estables durante todo el periodo de seguimiento (Tabla 2.6).

Los resultados de otro estudio realizado en la India (Tabla 2.7), que evalúa la tasa de seroprotección a los 4-6 años y 9-12 años tras una primera dosis de triple vírica a los 9 meses y un recuerdo a los 15 meses, se muestran en la siguiente tabla [138].

Tabla 2.6 Estudio de seroprevalencia Bélgica

ESTUDIO BELGA	Seropositividad	GMCs
Rubeola	>96,6%	19-29 IU/mL
Parotiditis	>90%	889-1054 U/mL
Sarampión	>94%	914-1857 mIU/mL

Tabla 2.7 Estudio seroprevalencia India

ESTUDIO INDIO	Edad 4-6 años	Edad 9-12 años
Rubeola	96%	96.7%
Parotiditis	86%	96.7%
Sarampión	80%	83.3%

a.ii. Difteria, tétanos

Aunque las tasas de seroprotección varían entre los diferentes estudio, en general existe un adecuada protección inmune en la mayoría de los casos. Sobre todo, si tenemos en cuenta estos resultados en contextos de alta cobertura vacunal y niños sin patología de base relevante.

b En el niño con enfermedad reumática

Llegados a este punto cabe preguntarse.... ¿Qué sabemos de la inmunogenicidad vacunal a largo plazo en niños con enfermedades reumáticas?

Aunque de forma general se puede afirmar que la vacunación en niños con enfermedades reumáticas ha demostrado ser segura e inmunogénica, los estudios que evalúan diferencias con sujetos sanos son heterogéneos y muchos de ellos sin potencia suficiente para poder detectar diferencias.

Hay datos que sugieren que hasta un 30% de los pacientes podrían tener una respuesta más débil que los niños sanos, y que el ritmo de pérdida de anticuerpos para algunas vacunas está aumentado en niños con AIJ.

Algunos factores parecen relacionados con una peor respuesta como por ejemplo el subtipo ERA dentro de la AIJ o el diagnóstico de lupus en el caso de la vacunas contra difteria y tétanos (no así en sarampión ni varicela) [139-141].

En cuanto al tratamiento, los glucocorticoides a dosis altas se han relacionado con una menor respuesta humoral. En adultos se ha detectado una respuesta más débil en pacientes tratados con metotrexato, sin embargo estos hallazgos no se han corroborado en niños [139].

El fármaco biológico más estudiado es el anti TNF. Aunque algunos estudios han detectado que en niños con anti TNF los títulos de anticuerpos son menores tras la vacunación, la mayoría de ellos alcanzan títulos protectores [11]. La asociación de anti TNF con metotrexato podría disminuir la respuesta vacunal en niños que reciben este tratamiento al vacunarse, aunque existen pocos datos para poder determinarlo. (menor GMT serotipos 4,14,23 $p < 0.05$. Tasa seroconversión 50% con anti TNF y 75% sin anti TNF $p = 0.0697$) [142].

El tratamiento con rituximab y otros biológicos que deplecionan células B se han relacionado con una importante disminución de la respuesta humoral tras la vacunación, y de hecho existe una fuerte recomendación de separar la vacunación de este tipo de tratamientos y/o revacunar una vez suspendido el fármaco [11].

Las dosis de recuerdo se han mostrado especialmente importantes en conseguir una

adecuada tasa de seroconversión y mantenimiento de respuesta en niños inmunodeprimidos [143].

Hasta la fecha, existen muy pocos estudios que evalúen la respuesta a las vacunas en niños con enfermedades reumáticas a medio-largo plazo. La mayoría de ellos evalúan respuesta inmediata o hasta un máximo de 3 años.

Existe un estudio que evalúa los niveles de anticuerpos y tasa de seroconversión en pacientes AIJ desde los 0 hasta los 19 años, de los que se disponía de sueros congelados, comparado una cohorte histórica de niños sanos. Este trabajo, publicado en 2012, describe que los pacientes con AIJ incluidos presentaban a largo plazo una menor concentración y tasas de seroprotección ($p < 0.001$) frente a las paperas, la rubeola, la difteria y el tétanos, al contrario de lo que sucedía en el caso de la vacuna del sarampión. La utilización de metotrexato o glucocorticoides no se identificó como factor modificador de la concentración de anticuerpos o tasa de seroprotección [144].

2.4.- El calendario vacunal

El calendario vacunal surgió como una herramienta cuyo objetivo era homogeneizar y extender la práctica de la vacunación, sobre todo en la población infantil. Está fundamentado en la organización de la administración de las vacunas según una secuencia cronológica y ha ido evolucionando en función de la aparición de nuevas vacunas, la situación epidemiológica y la existencia de nueva información sobre su seguridad y eficacia. En España esta actualización se realiza anualmente desde el primer calendario en 1975 [145-147].

Entre 1975 y 1980 se incluyeron en el calendario vacunación frente a Poliomiélitis, tétanos, difteria, viruela, sarampión y rubeola (solo a niñas).

A partir de entonces se han producido numerosos cambios en el calendario vacunal. Destacamos en la [Tabla 2.8](#) cambios importantes a nivel nacional que han llevado al calendario actual

Tabla 2.8 Cambios calendario vacunal.

Cambios calendario vacunal en España	
1981	Se introduce la vacuna triple vírica a los 15 meses.
1989	Se introduce segunda dosis de triple vírica a los 11 años.
1999	Introducción de la vacuna VHB en recién nacidos en algunas comunidades autónomas. Definitiva en 2004
2000	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusión de la vacuna meningococo C conjugada. • Adelanto de la segunda dosis de la triple vírica a los 3-6 años. • Refuerzo de la vacuna de la tos ferina a los 6 años • Se modifica la edad de la 5^ª dosis de polio y DTPa/DT a los 4-6 años y se amplía la banda de administración de Td de los 14 a los 16 años. • Introducción de la vacuna frente a <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b inicio en 1996)
2006	Se aprueba la vacuna de la varicela para los niños que no la hubieran pasado entre los 10 y 14 años
2007	<ul style="list-style-type: none"> • Meningococo C: se administran 2 dosis entre los 2 y 6 meses y una dosis de recuerdo a partir de los 12 meses de vida (entre los 15-16 meses generalmente). • Se introduce la vacunación del VPH niñas entre 11 y 14 años.
2012	<ul style="list-style-type: none"> • La primera dosis de triple vírica se administra a los 12 meses. Dosis de recuerdo a los 3-4 años (previa 4-6 años). • Cambio de la edad de administración de la dosis de recuerdo de sarampión, rubeola y parotiditis a los 3-4 años (previamente estipulada a los 3-6 años)
2014	Meningococo C: La dosis de recuerdo se administra en la adolescencia.
2016	Introducción de la vacuna de varicela con dos dosis a los 15 meses y 3-4 años
2019	Vacuna MenACWY a los 12 años con rescate hasta los 18 años

Tabla 2.9 Calendario vacunal - Evolución histórica.

Vacunas incluidas en el calendario vacunal, año introducción en España 147]		
Tipo Vacuna	Vacuna	Año introducción calendario
Microorganismos vivos		
	-Sarampión	1975-78
	-Rubeola	1981
	-Parotiditis	1981
	-Varicela	2016
	-Poliomielitis	1975
Microorganismos no vivos		
Toxoide	-Difteria	1965
	-Tétanos	1965
Microorganismos no vivos completos	-Pertusis completa	1965
Proteínas recombinantes purificadas	-Pertusis acelular	2001
	-hepatitis b	1994
	- VVP.	2007
Polisacárido conjugado con proteína	-Pneumococo conjugada	2016
	-Meningococo C	2001
	- H.influenzae tipo b	2000

2.5.- Vacunación en niños con enfermedades reumáticas

En pacientes con enfermedades reumáticas y tratamiento inmunosupresor, en general, se siguen las recomendaciones del calendario vacunal salvo algunas excepciones [10,11,148,149]:

- Se recomienda volver a administrar la vacuna frente a la hepatitis B si los títulos de anticuerpos son < de 10 y no se ha constatado previamente seroconversión.
- Se recomienda considerar la revacunación de aquellos en los que la primovacunación se administró muy cercana al inicio del tratamiento inmunosupresor, dejando abierta la posible necesidad de revacunación a partir de los 3 -12 meses tras la suspensión del mismo. En el resto de circunstancias no existen recomendaciones a favor de administrar dosis adicionales de vacunas respecto a lo establecido en el calendario vacunal.
- No existen recomendaciones a favor de realizar serologías seriadas.
- Se recomienda administrarlas al menos 2-4 semanas antes de comenzar la inmunosupresión, siempre que sea posible, sin retrasar nunca por esto el inicio del tratamiento.
- De forma general, la vacunación con microorganismos vivos debe evitarse en pacientes con inmunosupresión excepto la dosis de recuerdo de triple vírica y primovacunación con varicela en determinadas situaciones:
- La dosis de refuerzo de la triple vírica se puede administrar en niños con AIJ y metotrexato. Su administración puede considerarse en niños con dosis bajas de corticoides, anti IL-1, anti IL-6 y anti TNF, en situaciones especiales ejemplo en casos de brote.
- La vacuna de la varicela debe ser considerada en niños que no la hayan recibido, ni hayan pasado la infección, en tratamiento con metotrexato, dosis bajas de corticoides, anti IL-6, anti IL-1 y anti TNF en situaciones especiales (por ejemplo, en caso de brote).
- Se debe administrar vacunación antigripal anual.
- La vacunación antineumocócica conjugada está especialmente recomendada.

- Se debe administrar vacunación antigripal anual al paciente e idealmente también a los convivientes.
- La vacunación frente al papiloma está altamente recomendada, con pauta completa, especialmente en pacientes con LES.
- La vacunación frente a fiebre amarilla debe evitarse en todos los pacientes con inmunosupresión.
- Es preferible administrar las vacunas en una fase inactiva de la enfermedad.

El estado vacunal de los pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas e indicaciones para vacunación debe completarse y revisarse anualmente. Sin embargo, algunos estudios sugieren la existencia de un porcentaje nada despreciable de niños con calendarios vacunales incompletos, debido a la ausencia de guías clínicas hasta hace unos años, al miedo a la precipitación de un brote de la enfermedad relacionado con la administración de una vacuna o a las dudas sobre la seguridad de las vacunas de microorganismos vivos en niños con tratamientos inmunomoduladores [149–151].

3. JUSTIFICACIÓN

Dado que la prevención de las infecciones en niños con enfermedades reumáticas tiene un papel relevante, las vacunas se posicionan como un arma fundamental en su consecución. Optimizar su eficacia se convierte en un objetivo clave para conseguir este reto.

En este sentido, en los últimos años se han publicado diferentes estudios para evaluar la eficacia vacunal en niños con enfermedades reumáticas. Sin embargo, resulta complejo establecer conclusiones definitivas debido a su elevada heterogeneidad, a la escasez de estudios con suficiente potencia, y a la presencia de resultados en ocasiones contradictorios [139].

Actualmente las recomendaciones de vacunación en niños con enfermedades reumáticas están extrapoladas de aquellas dirigidas a niños sanos, con excepciones muy aisladas. Aunque existe evidencia suficiente para poder afirmar que las vacunas generan inmunidad y seroconversión en un elevado número de pacientes con enfermedades reumáticas existen dudas sobre si su respuesta inmune sería o no inferior comparada con niños sanos. La escasez de estudios a largo plazo y la ausencia de recomendaciones sobre la realización de serologías en los pacientes impiden conocer, tanto a nivel grupal como individual, si las vacunas son igual de eficaces que en niños sanos si utilizamos las mismas pautas, o si existen algunos subgrupos de pacientes o factores que condicionen una peor respuesta a largo plazo [149].

Esta información permitiría conocer si es necesario rediseñar la pauta de vacunación en este grupo de niños, determinar la necesidad de realizar serologías periódicas en casos concretos o impulsar el desarrollo de vacunas más novedosas con mayor capacidad inmunogénica [152].

La optimización de la vacunación y la prevención de infecciones en estos niños aumentaría su calidad de vida y mejoraría en control de la enfermedad, ya que las enfermedades infecciosas son un factor desencadenante de brote en los pacientes con enfermedades reumáticas.

4. HIPÓTESIS

A.- La duración de la protección inmunológica generada por la vacunación establecida en el calendario vacunal en pacientes con enfermedades reumáticas, podría ser menor que en niños sanos. Además, esta podría verse modificada en función del fármaco utilizado, la dosis y su duración.

El hallazgo de unos menores niveles de anticuerpos en el grupo de estudio, o un menor porcentaje de pacientes por encima del punto de corte considerado seroprotector, podría sugerir una mayor atenuación de la respuesta en este grupo y por tanto una menor protección clínica frente a las enfermedades inmunoprevenibles.

B.- Es probable que exista una respuesta diferente entre los diferentes grupos de enfermedades reumáticas, debido a las alteraciones inmunológicas intrínsecas de cada una de ellas y a los diferentes tratamientos utilizados.

C.- Es probable que el calendario vacunal se encuentre incompleto en un porcentaje de pacientes debido a las controversias existentes en relación a la vacunación en estos pacientes.

5. OBJETIVO

Objetivo principal:

1.- Evaluar si existen diferencias en los títulos de anticuerpos o en la prevalencia de seroprotección entre pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas y un grupo de niños sanos (grupo control), en los que al menos haga más de 5 años desde la última dosis de vacuna , en relación a las siguientes vacunas incluidas en el calendario vacunal español: sarampión, rubéola, virus de la parotiditis, tétanos, difteria, y *Haemophilus influenzae*.

Objetivos secundarios:

2.- Identificar si existen factores relacionados con la mayor o menor permanencia de la respuesta vacunal y, en caso de hallarlos, proponer un modelo predictivo con capacidad de seleccionar aquellos sujetos con mayor riesgo de no mantener una adecuada respuesta.

3.- Evaluar la práctica clínica de inmunización en los pacientes con enfermedades reumáticas y su adecuación a las recomendaciones vigentes en las vacunas estudiadas (Consenso EULAR-PRES, Calendario Vacunal de la AEPED/SERPE) [11,145,148].

4.- Investigar la incidencia de patología inmunoprevenible en este grupo de pacientes, su relación con el estado vacunal y compararla con el grupo sano.

6. METODOLOGÍA.

6.1.- Diseño

Estudio transversal, de cohorte retrospectiva, observacional y analítico en pacientes con enfermedades reumáticas y niños sanos.

6.2.- Muestra

Pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad reumática, en seguimiento durante el periodo de reclutamiento, en el Hospital la Fe de Valencia, España.

Niños sanos procedentes del área de salud del Hospital La Fe de Valencia.

6.2.1.- Grupo de estudio

Se ofreció la participación en el estudio de forma consecutiva a pacientes entre 10 y 18 años de edad en seguimiento en la consulta externa de reumatología infantil del Hospital La Fe de Valencia que acudieron a una revisión entre noviembre de 2013 y noviembre de 2015, que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

La edad mínima de inclusión está justificada por el plazo mínimo desde la última dosis de vacunación de al menos 5 años.

I Criterios de inclusión

Pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos:

- Artritis idiopática juvenil en cualquiera de sus formas, con o sin uveítis, según los criterios ILAR [20].
- Enfermedades autoinmunes sistémica: Lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis juvenil o esclerodermia sistémica (según SLIC/ACR) [72,80,153] y que hayan recibido al menos 6 meses de tratamiento sistémico desde su diagnóstico, independientemente de que en el momento de la inclusión en el estudio lo estén recibiendo o no.

Ausencia de algún criterio de exclusión.

Consentimiento firmado.

El tiempo mayor de 6 meses se seleccionó porque

- Es el tiempo mínimo de tratamiento desde la consecución de la remisión de la enfermedad en niños con patología reumática.
- Se estableció un periodo mínimo que además de reflejar la realidad de estos pacientes, evitara infraestimar de las diferencias con niños sanos.
- Se estableció un periodo mínimo para poder asegurar el diagnóstico de la enfermedad era correcto. Es el tiempo necesario para poder clasificar a los pacientes con AIJ en su forma definitiva.

II Criterios de exclusión

- Menos de 6 meses de seguimiento.
- Ausencia de diagnóstico definitivo.
- Haber recibido tratamiento sistémico menos de 6 meses.
- Niños cuyos padres, tutores legales o ellos mismos, si son mayores de 11 años, nieguen el consentimiento para participar en el estudio;
- Presencia de patologías no relacionadas con su enfermedad reumática pero que puedan afectar la respuesta vacunal: nefropatía, inmunodeficiencia de cualquier grado primaria o secundaria, hepatopatía, cardiopatía congénita o adquirida, desnutrición, neumopatía crónica (excepto el asma leve intermitente).
- Niños nacidos de madres con hepatitis B
- No haber sido vacunados.

En caso de que alguna vacuna no se haya recibido, se haya recibido una pauta incompleta o haya tenido la enfermedad vacunal, el paciente será incluido pero no se realizará el estudio serológico correspondiente a la vacuna en concreto, solo del resto de vacunas.

Los niños con diagnóstico de enfermedad reumática posterior a haber completado el calendario vacunal (por vacuna), se incluirán para el análisis de dichas vacunas siempre que la familia confirme que el niño ha sido vacunado correctamente en el centro de salud, según el calendario, aunque no se disponga del documento certificador. Se

asignará como fecha de vacunación estimada aquella que le hubiera correspondido según calendario vacunal.

6.2.2.- Grupo control

Se ofreció la participación a niños sin enfermedad reumática, de forma consecutiva, e idealmente apareados por edad y sexo que acudían a las unidades quirúrgicas y centros de atención primaria que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, a los que se iba a realizar una analítica por otro motivo diferente a participar en este estudio. No se repitió la punción en caso de que no hubiera muestra suficiente para el estudio salvo que no la hubiera para el motivo de solicitud de analítica por su médico.

I Criterios de inclusión

- Niños sanos entre 10 y 18 años sin patología inflamatoria en el momento de la extracción sanguínea ni en las 2 semanas previas.
- Ausencia de enfermedad crónica que pueda condicionar su respuesta inmunológica.
- Seguimiento en la unidad de cirugía por algún defecto anatómico menor (fimosis, hernia umbilical, malformación pie...)
- Consentimiento informado firmado.

II Criterios de exclusión

- Se excluirán aquellos niños con nefropatía, inmunodeficiencia de cualquier grado primaria o secundaria, hepatopatía, cardiopatía congénita o adquirida, desnutrición, neumopatía crónica (excepto asma leve intermitente).
- También se excluirán aquellos que ingresen para someterse a cirugía por una patología inflamatoria o infecciosa (apendicitis, abscesos...) o que hayan tenido alguna cirugía de cualquier tipo o patología o inflamatoria en las 2 semanas previas (faringoamigdalitis, neumonía, gastroenteritis...).
- Defecto anatómico mayor.
- No haber sido vacunados. En caso de no haber podido acceder a los datos de vacunación se considerará que están vacunados según calendario si así lo indica la familia.

- Niños nacidos de madres con hepatitis B
- Rechazo a la participación en el estudio.

6.3.- **Ámbito**

El estudio se desarrolló en el área de salud del Hospital Universitario la Fe, aunque serán incluidos niños de toda la provincia de Valencia ya que es el hospital de referencia. No se incluyeron pacientes de otras comunidades autónomas (CA) debido a las variaciones temporales que ha podido haber entre ellas en relación a las actualizaciones y modificaciones del calendario vacunal entre distintas CA. El objetivo es homogeneizar la muestra sanos-enfermos.

6.4.- **Variables**

6.4.1.- **Variables principales**

- Títulos de anticuerpos (TitAc)
- Seroprotección , definida como título de anticuerpos igual o por encima del punto de corte indicado en la tabla siguiente:

Tabla 6.1 Puntos de corte - Seroprotección.

Punto de corte para seroprotección para cada vacuna	
Difteria	0.1 UI/ml
Tétanos	0.1 UI/ml
Hib	0.15 mcg/ml (protección frente a enfermedad grave y a corto plazo) 1 mcg/ml (protección a largo plazo)
Sarampion	16.5 UA/ml
Rubeola	10 UI/ml
Parotiditis	11 UA/ml

6.4.2.- Variables secundarias

a Demográficas

- Fecha nacimiento.
- Sexo:. Hombre ó mujer
- Peso: en Kg formato XXX.Y
- Enfermedades de base distintas a enfermedades reumáticas.
- Motivo de la analítica del niño sano (médico/quirúrgico).

b Enfermedad de base:

- Diagnóstico: variable cualitativa
 - » AIJ sistémica
 - » AIJ poliarticular FR positivo o negativo
 - » AIJ oligoarticular persistente o extendida
 - » AIJ psoriásica
 - » AIJ tipo artritis entesitis
 - » Lupus eritematoso sistémico
 - » Dermatomiositis Juvenil
 - » Síndrome de Sjögren
 - » Presencia de uveítis
 - » AIJ vs Enfermedad autoinmune sistémica
- Fecha de diagnóstico. Tiempo de evolución desde el diagnóstico (Tevol).
- Número articulaciones con actividad inflamatoria.
- Actividad enfermedad en el momento de la analítica: Si/No.

c Tratamientos recibidos

- Nombre del fármaco:
 - Corticoide
 - FAME no biológico: Metotrexato, leflunomida, azatioprina
 - FAME biológico: Etanercetp, adalimumab, infliximab, tocilizumab, belimumab, Rituximab, anakinra, Canakinumab, Abatacept
 - Otros: hidroxicloroquina, IGIV

- Los tratamientos se agruparon en otra variable : Tipo de fármaco biológico: Anti TNF, Anti IL-1, Tocilizumab, Otros.
- Dosis, pauta y vía de administración.
- Fecha de inicio y fin de cada tratamiento.
- Tratamiento en el momento de la analítica (ver nombre del fármaco).

d Vacunas administradas

- Antígeno (variable cualitativa)
- Sarampión, rubéola, parotiditis, H. influenzae, difteria, Tétanos.
- Fecha de cada dosis.
- Número de dosis de vacunas esperadas (en relación a vacunas financiadas)
- Número de dosis de vacunas administradas
- Tiempo desde la vacunación (Tvac)
- Retraso en la administración de la dosis: se consideró que había retraso si la fecha de administración fue mayor de 1 año respecto a la máxima recomendada por calendario vacunal en el caso de dosis de recuerdo y más de 3 meses en el caso de primovacuna que no fuera la primera ni segunda dosis de la vacuna.

e Otros diagnósticos

- Enfermedades inmunoprevenibles. Fecha.
- Procesos infecciosos relevantes desde el nacimiento hasta la analítica : Neumonía, infección urinaria, infección osteoarticular, mastoiditis o con complicaciones que hayan precisado hospitalización.
- Fecha de la infección
- Diagnósticos no infecciosos

f Variables de laboratorio

Determinadas el mismo día de la serología o la fecha más cercana.

- | | |
|-----------------------|-----------------------------|
| • Leucocitos | • Inmunoglobulinas IgG, IgM |
| • Neutrófilos | • ANA |
| • Linfocitos | • AntiDNA |
| • Plaquetas | • IgG |
| • Hemoglobina | • IgM |
| • VSG | • IgA |
| • Proteína C reactiva | • Factor reumatoide |

g Enfermedades inmunoprevenibles pasada

- Enfermedad inmunoprevenible: Sarampión, rubeola, parotiditis, infección grave por H.influenzae, infección por meningococo c, difteria, tétanos y varicela, neumococo.
- Fecha de la enfermedad inmunoprevenible

h Variables calculadas

- Edad el día de la extracción analítica (Fecha extracción para la serología-Fecha de nacimiento)
- Tiempo de tratamiento recibido con cada fármaco (Fecha fin-Fecha inicio o si continúa recibiéndolo en el momento de la serología Fecha de extracción para la serología -Fecha de inicio del fármaco)
- Tiempo desde la administración de cada dosis de vacuna hasta la extracción para la serología. (Fecha analítica-Fecha dosis vacunal)
- Vacunas administradas/vacunas esperadas

6.5.- Obtención de datos clínicos y analíticos

Para la obtención de los datos clínicos se utilizaron los registros médicos informatizados y se realizó una entrevista a los tutores para completar la recogida de información. La información se registró en un cuestionario organizado y posteriormente en una base de datos realizada con el programa Access con controladores de error de valores de las variables.

- Uso de despleables con opciones cerradas.
- Series de valores posibles con límites inferiores-superiores.
- Alarmas de valores en fechas.

Los datos sobre la vacunación se obtuvieron a partir de los registros electrónicos y las cartillas vacunales solicitadas a la familia cuando el registro electrónico no estaba completo.

6.6.- Obtención y procesamiento de las muestras

La muestra sanguínea se obtuvo al mismo tiempo que se obtenía una analítica de control en el caso de los pacientes con enfermedades reumáticas o una analítica dentro del estudio preoperatorio o del estudio de rutina en atención primaria por algún motivo médico del paciente (no infeccioso ni inflamatorio).

Los datos clínicos se recogieron hasta el mismo día de la analítica.

No se realizó una punción extra para obtención de muestra para el estudio en ningún paciente por motivos éticos.

La muestra de sangre se envió al laboratorio de microbiología donde se centrifugó según protocolo estándar del laboratorio, para la obtención de suero. El suero no analizado en ese momento se congeló a -20°C hasta que se pudo realizar los análisis serológicos.

A cada muestra se le asignó un código ESTUDIO VIPPER solo conocido por el investigador colaborador y jefe de grupo con el objetivo de mantener la confidencialidad.

6.7.- Test serológicos

La cuantificación de anticuerpos se realizó mediante la técnica ELISA (Enzyme-Linked immunosorbent Assay) estandarizada comercial para cada vacuna a partir de suero de una muestra sanguínea del sujeto de entre 7 y 11 ml.

6.8.- Plan de análisis estadístico

El tamaño muestral se ha calculado teniendo en cuenta el análisis que precisa un mayor número de observaciones, que es la comparación de proporciones. Se ha considerado una diferencia clínicamente relevante del 12% en la tasa de seroprotección entre grupos, y se ha ajustado a un nivel de significatividad de $\alpha: 0.05$ y una potencia del 80%, y a un grado de seroprotección vacunal en niños sanos entre el 90 y 95%. Se necesitará un tamaño muestral entre 105 y 140 pacientes en cada grupo.

Se realizará primeramente un estudio descriptivo de las distintas variables de interés mediante la utilización para variables cuantitativas de media, mediana y media geométrica según la distribución de cada una de las variables de interés y mediante proporciones para las variables cuantitativas.

Para la comparación de proporciones se utilizará el chi-cuadrado y la T de student o el test no paramétrico equivalente si no se confirma normalidad de la distribución. Se utilizará un test de ANOVA para comparación de más de 2 grupos.

Para variables respuesta dependientes de varios factores se utilizarán modelos de regresión lineal múltiple en caso de variables continuas y logística en caso de variables categóricas. La transformación logarítmica se utilizará cuando existan importantes asimetrías.

6.9.- Aspectos éticos

El estudio ha sido aprobado por el comité ético de investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y por el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia.

7. RESULTADOS.

A continuación se exponen los resultados de este trabajo. En primer lugar se muestra el análisis descriptivo e inferencial de los diferentes grupos de estudio: sanos, enfermos, con diagnóstico de artritis idiopática juvenil (AIJ) y con diagnóstico de enfermedad autoinmune sistémica (EAS). Posteriormente se realiza una evaluación de las variables predictivas.

La evaluación de las variables influyentes se realiza en el contexto de cada una de las vacunas mediante análisis bivalente inicialmente, y luego mediante la utilización de modelos de regresión múltiple ajustado a la distribución de los datos y/o modelos de aprendizaje automático.

7.1.- Características basales. Descripción global

Tras comprobar los criterios de inclusión y exclusión se incluyeron en el estudio de forma consecutiva 43 niños sanos y 120 enfermos de los que finalmente se seleccionaron 39 niños sanos y 109 con enfermedad reumática en los que se obtuvo una muestra adecuada para la realización del estudio serológico y de los que se obtuvo información suficiente para poder evaluar los resultados.

Se muestran en este apartado las características globales de cada uno de los grupos de estudio. Los datos referentes a cada subgrupo muestral para cada vacuna se detallarán más adelante y se realizará un estudio de variables potencialmente influyentes en el grupo AIJ para cada vacuna. Se ha desestimado su realización en el grupo EAS debido al pequeño tamaño muestral, excepto para la variable sexo, dada la gran desproporción en relación a esta variable.

7.1.1.- Niños sanos

En la tabla Tabla 7.1 se muestran las características demográficas de los niños sanos incluidos en el estudio. Se observa un predominio de niños frente a niñas y una edad de media de 2 años por encima del criterio de inclusión (10 años). Solo un tercio del

total fue reclutado desde el centro de salud. El resto fue incluido desde las unidades quirúrgicas en el contexto del estudio preoperatorio de cirugías menores.

Características basales globales niños sanos (n=39)	
Edad	12.2 (1.53 SD)
Sexo	M 15 (34.9%) H 28 (65.1%)
Procedencia	C. Salud 13
Motivo analítica	Unidad quirúrgica 26 Petición paterna 1 Desconocido 13 Estudio prequirúrgico: - Cirugía urológica menor 13 - Malformaciones menores 3 - Hernias 2 - Otras cirugías 7
M: Mujer, H: Hombre	
Se proporcionan los datos del conjunto de niños sanos, independientemente de que para el análisis de cada antígeno vacunal se seleccionen subgrupos dependiendo de la información disponible de cada sujeto.	

Tabla 7.1 Características basales niños sano

7.1.2.- Niños con enfermedad reumática

a Datos globales

En la **Tabla 7.2** se muestran las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. Como era de esperar y dada la inclusión de manera consecutiva, se observa una mayor prevalencia de niños con diagnóstico de AIJ que de EAS.

Comparativamente con el grupo de niños sanos, destaca una mayor edad media y un mayor número de mujeres, sobre todo en el grupo EAS.

En cuanto a la actividad clínica de la enfermedad (Tabla 7.3), la mayoría de pacientes en el grupo AIJ presentaban enfermedad inactiva o con baja actividad. En grupo de EAS un 30% de los niños tenían algún grado de actividad de su enfermedad de base.

El tiempo de evolución desde el diagnóstico es el doble en el grupo AIJ y también es mayor la media (2.2 años) del tiempo de tratamiento acumulado.

Características basales en niños con enfermedad reumática por subgrupos			
	AIJ n= 88	EAS n= 21	TOTALES n=109
Edad	13.3 (2.2 SD)	14.6 (2.3 SD)	13.9 (2.26 SD)
Sexo	M 51 (58.0%) H 37 (42.1%)	M 18 (85.7%) H 3 (14.3%)	M 69 (63.3%) H 40 (36.7%)
Tiempo evolución de la enfermedad (años, SD)	7.91 (SD 3.58)	3.97 (SD 3.10)	7.19 (3.85 SD)
Tiempo de tratamiento acumulado (años, SD)	6.23 (3.37 SD)	4.04 (3.25 SD)	5.85 (3.43 SD)
<i>M: Mujer, H: Hombre</i>			

Tabla 7.2 Características basales niños con enfermedad reumática.

Marcadores clínico-analíticos de actividad en niños con enfermedad reumática		
	AIJ n=88	EAS n=21
Articulaciones activas	Sí 19 No 69	Sí 6 No 15
Número de articulaciones activas	=1: 12 =2: 2 >2: 5	=1: 6 >1: 0
VSG o PCR elevadas	VSG 3 PCR 0	VSG 3 PCR 1
Activos (alguna articulación con actividad o PCR>10 o VSG >20)	19 (21.6%)	6 (30%)

Tabla 7.3 Actividad inflamatoria en niños con enfermedad reumática

Valores de laboratorio en niños con enfermedad reumática			
	Enfermos	AIJ	EAS
	Media, SD	Media, SD	Media, SD
PCR mg/L	2.5	2.0	4.8
n=68	(7.9 SD)	(6.1 SD)	(3.3 SD)
VSG mm/h	11.0	8.7	19.2
n=60	(12.6 SD)	(6.7 SD)	(22.6 SD)
Leucocitos x 106/L n=70	6312.1	6439.5	5753.8
	(1451.8 SD)	(1383.0 SD)	(1666.9 SD)
Neutrófilos x106/L n=70	3277.3	3358.7	2920.0
	(1066.7 SD)	(1089.1 SD)	(915.2 SD)
Linfocitos x 106 /L	2239.0	2265.6	2122.3
n=70	(701.8 SD)	(678.5 SD)	(815.9SD)
Hemoglobina g/L n=70	13.5	13.5	13.3
	(1.2 SD)	(1.2 SD)	(1.2 SD)
Plaquetas/L	268355.9	268458.3	267909.1
n=59	(59993.1 SD)	(58222.6 SD)	(70302.8 SD)
IgG mg/dl	1192.5 (274.8 SD)	1145.2 (211.4 SD)	1348.4 (397.7 SD)
n=43			
IgM mg/dl	115.1	116.0	112.1
n=42	(49.5 SD)	(49.9 SD)	(51.0 SD)
IgA mg/dl	173.9	164.5	204.9
n=43	(77.9 SD)	(67.7 SD)	(103.0 SD)
<i>Se proporcionan los datos del conjunto de niños con AIJ, independientemente de que para el análisis de cada antígeno vacunal se seleccionen subgrupos dependiendo de la información disponible de cada sujeto.</i>			

Tabla 7.4 Valores de laboratorio

Los valores analíticos (Tabla 7.4) revelan unas cifras analíticas en general dentro del rango normal, salvo algunas excepciones.

En ambos grupos 3 pacientes tuvieron una cifra de linfocitos menor de 1400 x 10⁶/L, todos ellos por encima de 1000 x 10⁶/L. Dos de ellos, con diagnóstico de EAI tenían actividad de la enfermedad. En el grupo AIJ solo 1 paciente tenía una neutropenia leve (1240 x 10⁶/L neutrófilos totales). En ningún caso se detectaron valores bajos de IgG, IgM ni IgA. Dos niños del grupo AIJ tenían valores de hemoglobina <11 g/L. Uno de ellos con VSG mayor de 20, el otro sin actividad inflamatoria.

b Niños con AIJ

Se incluyeron 87 pacientes con AIJ. LA forma más frecuente fue la AIJ oligoarticular, seguida de la poliarticular FR negativo y la ERA (Tabla 7.5). Un 28.7% presentaban ANA +. Un 14.9% habían sido diagnosticados de uveítis en algún momento de la evolución de la enfermedad como complicación de la AIJ.

Subtipo de artritis idiopática juvenil, porcentaje pacientes con ANA positivo y uveítis en cada grupo			
	AIJ SUBTIPO n=87	ANA + n=25 (28%)	% UVEÍTIS n=13 (14.9%)
AIJ oligoarticular	22 (25.3%)	6 (25%)	3
AIJ oligoarticular extendida	5 (5.7%)	3	2
AIJ indiferenciada	0 (0.0%)	0	0
AIJ ERA	18 (20.7%)	2	3
AIJ poliarticular FR negativo	24 (27.6%)	9	2
AIJ poliarticular FR positivo	7 (8.1%)	3	1
AIJ Psoriásica	4 (4.6%)	2	2
AIJ Sistémica	7 (8.1%)	NA	0

Tabla 7.5. Características clínicas AIJ

Tratamiento recibido por los pacientes con AIJ		
	N de pacientes y % del total	Tiempo de tratamiento (años, SD)
Total	NA	6.23 (3.37 SD)
Corticoide sistémico	73 (83.0%)	1.72 (2.00 SD)
FAME no biológico	77 (87.5%)	5.60 (3.09SD)
Metotrexato	76 (86.4%)	5.51 (3.07 SD)
Leflunomida	5 (5.7%)	2.39 (2.73 SD)
Fármaco biológico	44 (50.0%)	4.45 (2.74 SD)
Anti-TNF	39 (44.3%)	
Etanercept	28	3.41 (1.95 SD)
Adalimumab	19	2.48 (2.32 SD)

Infliximab	2	1.22 (0.55 SD)
Tocilizumab (anti IL-6)	14 (15.9%)	2.80 (1.51 SD)
Anti IL-1	5 (5.7%)	
Anakinra	5	2.26 (1.28 SD)
Canakinumab	2	0.23 (0.23 SD)
Otro fármaco biológico	4	
Rituximab	0	NA
Abatacept	4	4.02 (0.05 SD)

Tabla 7.6 Tratamiento en niños con AIJ

El tiempo de tratamiento medio acumulado desde el diagnóstico de la enfermedad es alto, supone el 81.36% de tiempo de seguimiento de media y un 41.60% de la vida del niño. La mayoría de ellos han recibido corticoide sistémico al menos 1 año no necesariamente de forma continuada. Un 50% ha necesitado al menos un fármaco biológico. Los más utilizados han sido los anti-TNF, especialmente etanercept. Esta información queda resumida de forma detallada en la Tabla 7.6.

c Niños con EAS

Se incluyeron 21 pacientes con EAS, la mayor parte de ellos con los diagnósticos de LES o dermatomiositis juvenil Tabla 7.7.

El tiempo medio de tratamiento fue menor que en el grupo AIJ, pero también lo fue el tiempo de evolución de la enfermedad. Sin embargo, el tiempo libre de tratamiento desde el diagnóstico es menor, igualando prácticamente las medias del tiempo con tratamiento y tiempo desde el diagnóstico (4.04 (3.25 SD) vs 3.97 (3.10 SD)) Tabla 7.8).

Pacientes con enfermedades autoinmune sistémicas por subgrupos	
Lupus eritematoso sistémico	10 (47.6%)
Dermatomiositis juvenil	7 (33.3%)
Esclerodermia sistémica	1 (4.8%)
Enfermedad mixta del tejido conectivo	1 (4.8%)
Síndrome de Sjögren	2 (9.5%)

Tabla 7.7 Diagnóstico de los pacinetes con EAS

Tratamientos recibidos por los pacientes con EAS		
	Número de pacientes que lo han recibido	Tiempo de tratamiento
Total media, SD		4.0 (3.25 SD)
Corticoide sistémico	15 (71.4%)	2.8 (2.6 SD)
FAME no biológico	17 (80.9%)	3.9 (3.1 SD)
Metotrexato	14	
Otros	3	
Fármaco biológico	3 (14.3%)	2.6 (3.4 SD)
Rituximab	2	
Belimumab	1	

Tabla 7.8 Tratamientos en pacientes con EAS

7.2.- Títulos de anticuerpos

Tras la descripción de las características basales de la muestra de estudio, comenzamos con la descripción de los resultados obtenidos en relación a los títulos de anticuerpos y prevalencia de seroprotección en los diferentes grupos y posteriormente con el estudio inferencial. Se ha aplicado un test de contraste de normalidad (Shapiro-Wilk) para cada una de las distribuciones. Se indica el test utilizado en cada una de ellas (paramétrico en caso de comportamiento normal y no paramétrico en caso de no hallar normalidad).

7.2.1.- Distribución muestral para las diferentes vacunas . Gráfico de densidades de la distribución de anticuerpos .

Los gráficos de densidad del título de anticuerpos, que podrían interpretarse como un histograma suavizado, reflejan la importante asimetría de la distribución muestral, que es fuertemente positiva en todas las vacunas estudiadas y ambos grupos de estudio (Gráfico 1).

La aplicación del test de Shapiro-Wilks rechaza la normalidad de las distribuciones en todos los grupos de estudio (sanos, enfermos) y subgrupos (AIJ y EAS).

Destaca además la presencia de valores extremos en todas las vacunas estudiadas. Es decir sujetos que presentan valores de anticuerpos anormalmente elevados.

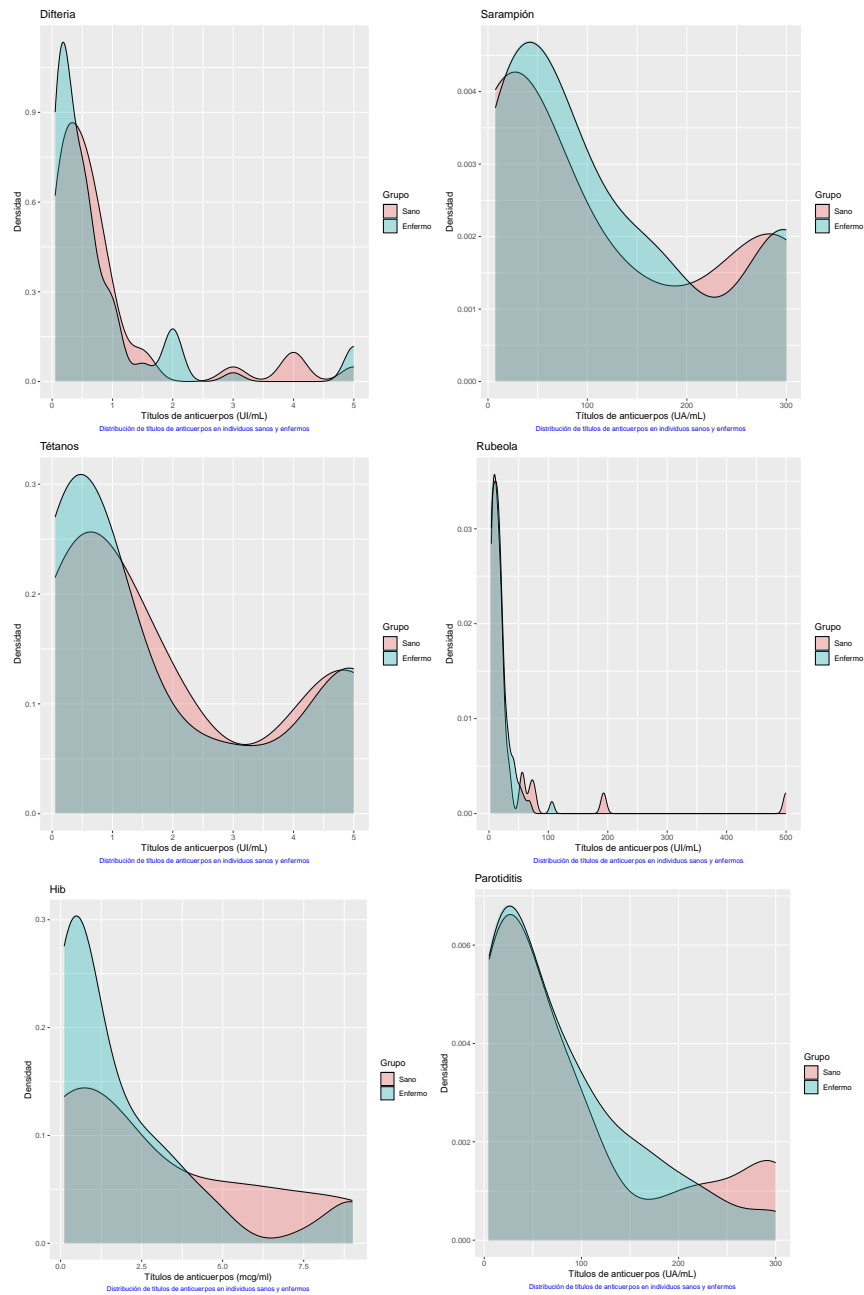


Gráfico 1. Representación de densidades muestrales para las diferentes vacunas

7.2.2.- Comparación de los de los grupos Sanos y Enfermos. Mediana, Media geométrica (GMT) y test estadístico de comparación.

Desde un punto de vista descriptivo se observa que las medianas y medias geométricas de títulos de anticuerpos para difteria, tétanos y Hib son similares entre sanos y

enfermos. Sin embargo en el caso de las vacunas atenuadas presentan una mediana y media geométrica algo mayor en el grupo de enfermos.

Tras realizar pruebas de normalidad de la distribución (test Shapiro-Wilk), se rechaza en todos los casos, incluso tras realización de una transformación logarítmica ($Y=\log(\text{TitAc})$) con el objetivo de normalizar la distribución muestral. Se aplica por lo tanto un test paramétrico para la comparación de ambos grupos, sin alcanzar significación estadística en ningunos de los casos ($p>0.05$).

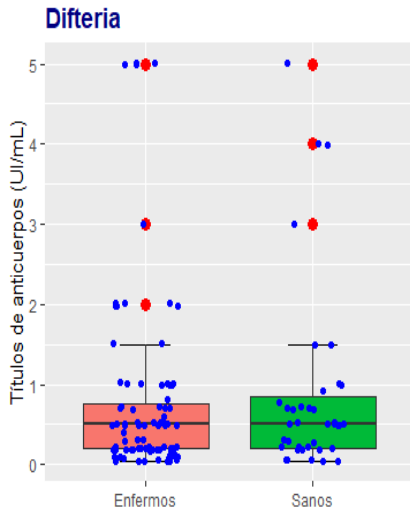
Las diferencias detectadas en la edad y sexo entre ambos grupos requerirían la utilización de técnicas de regresión para confirmar estos resultados.

En la tabla **Tabla 7.9** y Gráfico 2 se pueden ver representados las medianas y GMTs de cada una de las vacunas.

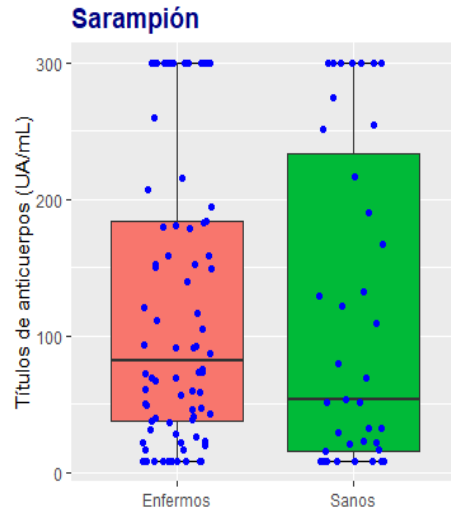
Tabla 7.9 Mediana y GMT de títulos de anticuerpos en Sanos y Enfermos para las diferentes vacunas.

VACUNA	SANOS		ENFERMOS		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Difteria S: 39 E: 87	0.50 [0.20-1.00]	0.45 (0.30,0.66)	0.50 [0.20-0.75]	0.38 (0.30,0.50)	UMW	0.211
Tétanos S: 39 E: 87	1.00 [0.50-4.00]	1.08 (0.71,1.65)	1.00 [0.30-3.50]	0.85 (0.62,1.16)	UMW	0.433
Hib S: 15 E: 68	1.12 [0.50-5.13]	1.33 (0.61,2.89)	0.77 [0.33-3.02]	0.94 (0.67,1.30)	UMW	0.131
Sarampión S: 39 E: 82	53.00 [15.80-234.00]	53.58 (33.76,85.06)	81.30 [36.80-184.00]	70.56 (54.05,92.12)	UMW	0.382
Rubeola S: 39 E: 82	14.00 [8.50-23.00]	15.60 (10.92,22.21)	15.00 [9.00-23.00]	13.26 (11.01-15.97)	UMW	0.513
Parotiditis S: 39 E: 82	47.60 [17.25-110.50]	42.74 (27.02,67.62)	56.25 [19.20-121.00]	44.59 (33.98,58.53)	UMW	0.314

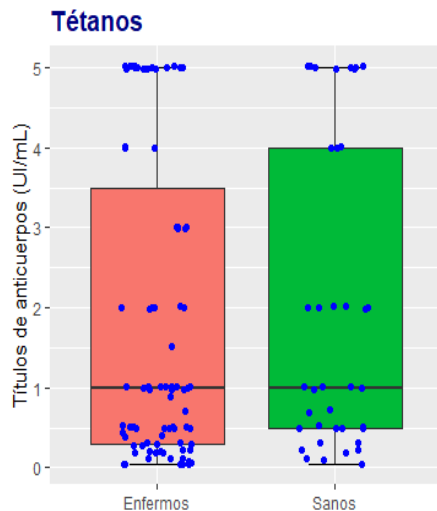
S: Sano, E: Enfermo, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor



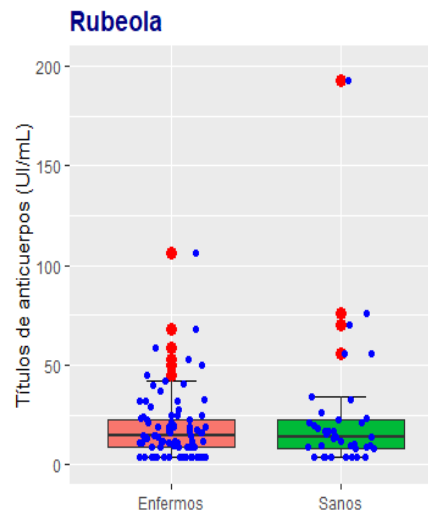
Boxplot de títulos de anticuerpos en Enfermos y Sanos



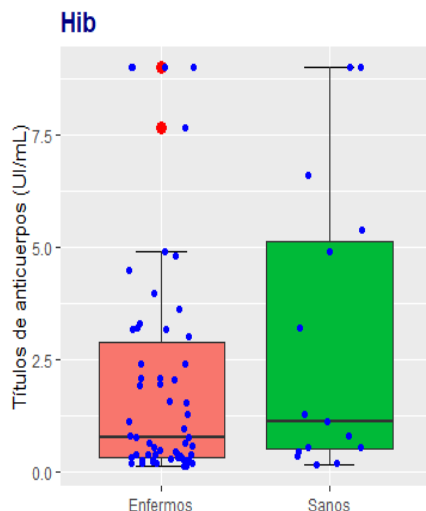
Boxplot de títulos de anticuerpos en Enfermos y Sanos



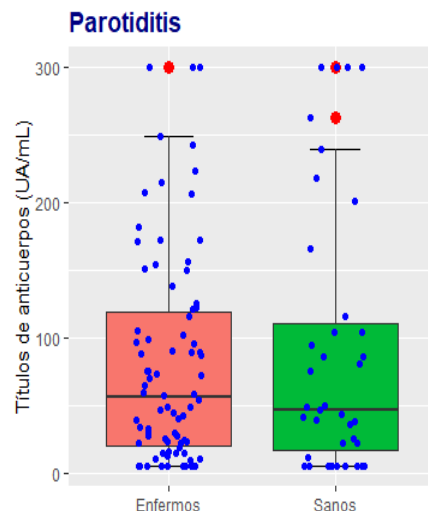
Boxplot de títulos de anticuerpos en Enfermos y Sanos



Boxplot de títulos de anticuerpos en Enfermos y Sanos



Boxplot de títulos de anticuerpos en Enfermos y Sanos

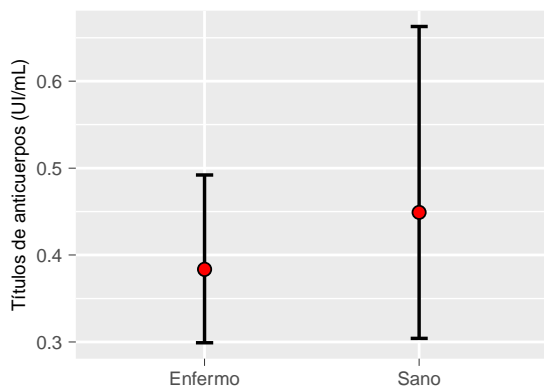


Boxplot de títulos de anticuerpos en Enfermos y Sanos

Gráfico 2 Diagrama de cajas de títulos de anticuerpos de los grupos **Enfermos** y **Sanos** para las diferentes vacunas estudiadas

Difteria

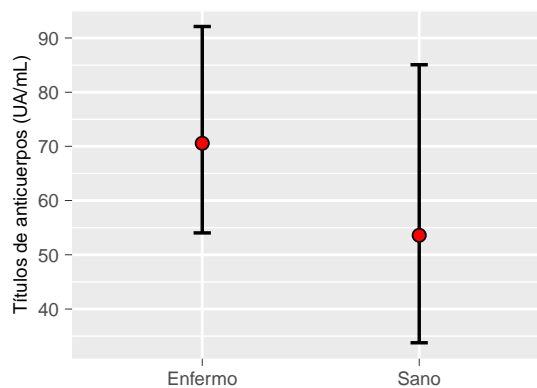
Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según grupo

Sarampión

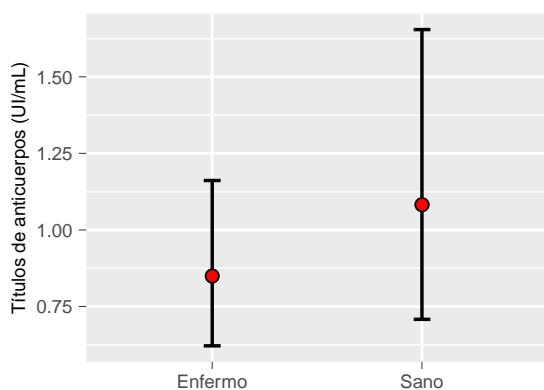
Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según grupo

Tétanos

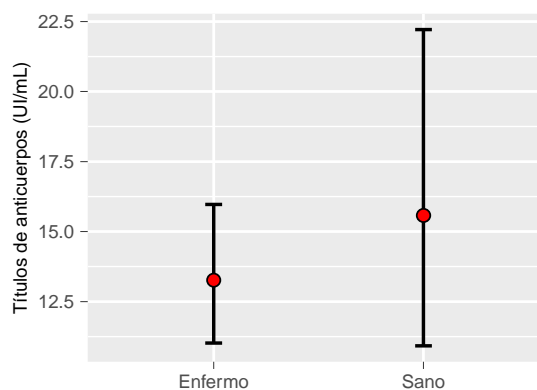
Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según grupo

Rubeola

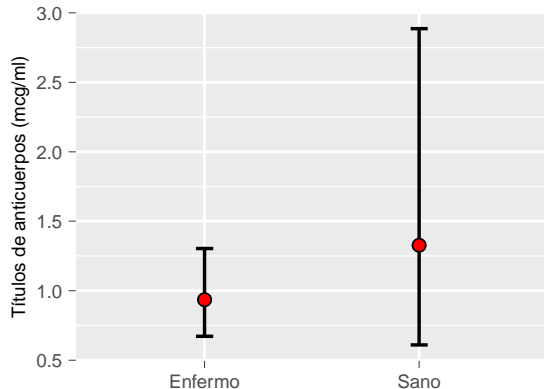
Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según grupo

Hib

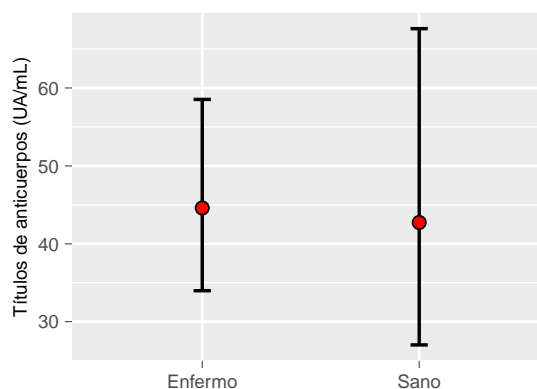
Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según grupo

Parotiditis

Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según grupo

Gráfico 3. Media geométrica de títulos de anticuerpos e IC 95% para las diferentes vacunas y grupos Enfermos y Sanos

7.2.3.- Comparación de los títulos de anticuerpos de los grupos Sanos y AIJ y EAS. Mediana, Media geométrica (GMT) y test estadístico de comparación.

Se estudia en esta ocasión la muestra, pero considerando los grupos con diagnóstico de AIJ y EAS como dos grupos independientes. Como hemos visto previamente, presentan características clínicas y etiopatogénicas diferentes.

Desde un punto descriptivo, la mediana y media geométrica de los títulos de anticuerpos en el grupo de niños sanos es mayor que en los grupos AIJ y EAS para las vacunas difteria, tétanos y Hib. Existe una mayor diferencia entre el grupo de sanos y EAS y una mayor similitud entre sanos y AIJ, tal y como se ve reflejado en la Tabla 7.10, Gráfico 4 y Gráfico 5.

Es en el caso de la vacuna de Hib en el que las diferencias mencionadas son mayores, aunque en ningún momento se alcanza la significación estadística.

En el caso de las vacunas de virus atenuados, los resultados difieren del supuesto anterior. El grupo EAS presenta los valores más elevados de mediana como de media geométrica de títulos de anticuerpos. Los grupos AIJ y sanos se comportan de una forma más similar aunque también los niños con AIJ presentan una mediana y media geométrica mayor que los niños sanos en el caso de las vacunas de sarampión y rubeola.

Las diferencias encontradas alcanzan la significación estadística en el caso de las vacunas de rubeola y parotiditis.

Se ha realizado también una exploración de datos mediante la agrupación de los sujetos por rangos de edad la representación de las GMT resultantes se muestran en el gráfico Gráfico 6. Debe quedar claro que no se trata de un gráfico evolutivo del grupo de sujetos en distintos tiempos sino que hace referencia a cada individuo en un único momento de la vida.

Tabla 7.10 Mediana con RIC y GMT con IC 95% de títulos de anticuerpos en Sanos, AIJ y EAS para las diferentes vacunas estudiadas

Vacuna	SANOS		AIJ		EAS		p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%	
Difteria S: 39 E: 87	0.50 [0.20-0.85]	0.45 (0.30,0.66)	0.50 [0.20-1.00]	0.41 (0.31,0.53)	0.20 [0.10-0.70]	0.31 (0.15,0.61)	0.120
Tétanos S: 39 E: 87	1.00 [0.50-4.00]	1.08 (0.71,1.65)	1.00 [0.30-4.00]	0.88 (0.61,1.26)	1.00 [0.30-1.00]	0.75 (0.40,1.39)	0.360
Hib S: 15 E: 68	1.12 [0.50-5.13]	1.33 (0.61,2.89)	0.69 [0.33-3.16]	0.94 (0.64,1.38)	0.95 [0.29-2.09]	0,87 (0.28,2.09)	0.331
Sarampión S: 39 E: 82	53.00 [15.80-234.00]	53.58 (33.76,85.06)	73.40 [31.30-184.0]	67.77 (49.91,92.02)	99.00 [41.70-110.63]	81.47 (44.95,147.67)	0.589
Rubeola S: 39 E: 82	14.00 [8.50-23.00]	15.6 (10.92,22,21)	13.00 [4.00-19.00]	11.58 (9.50,14.12)	25.00 [8.50-23.00]	20.78 (13.48,32.05)	0.015*
Parotiditis S: 39 E: 82	47.60 [17.20-110.50]	42.74 (27.02,67.62)	46.75 [15.60-102.5]	38.49 (28.24,52.46)	92.90 [39.90-173.00]	75.27 (43.36,130.64)	0.048*

S: Sano, E: Enfermo, p: p-valor
Test utilizado en todas las comparaciones: Test Kruskal-Wallis (ANOVA NO PARAMÉTRICO)

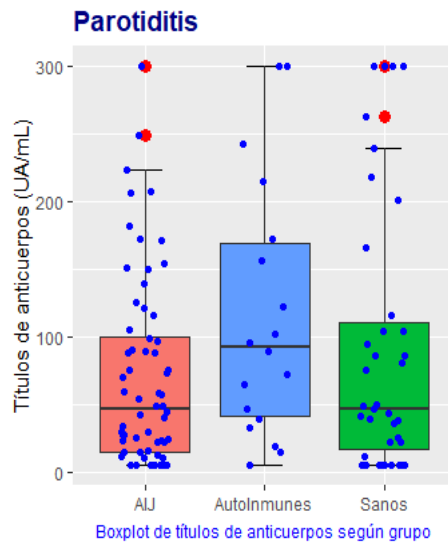
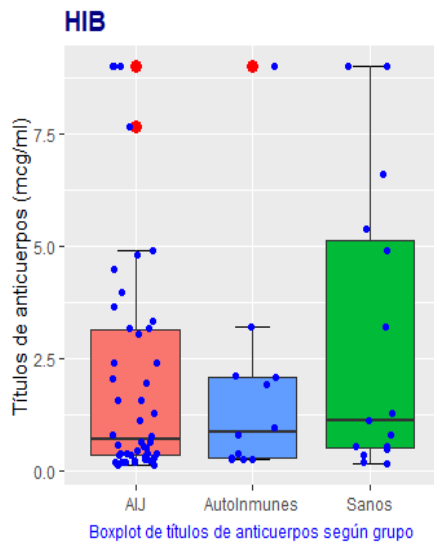
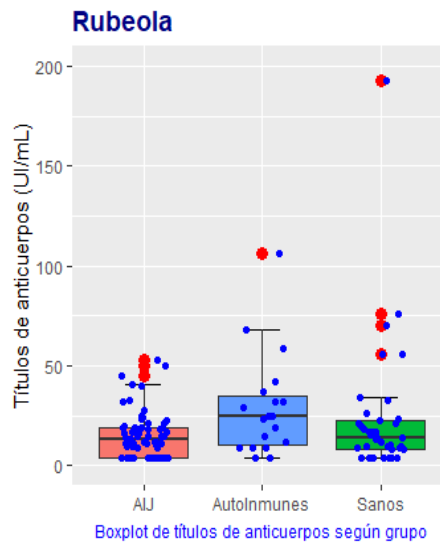
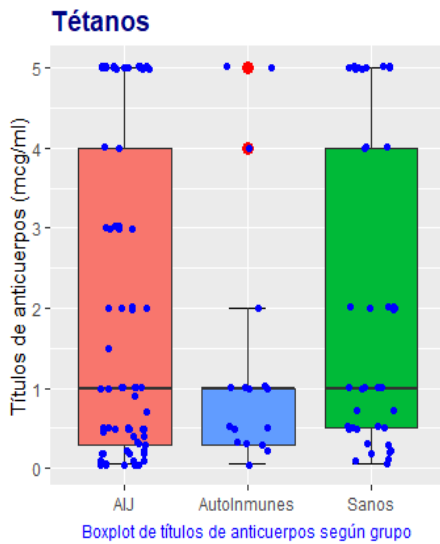
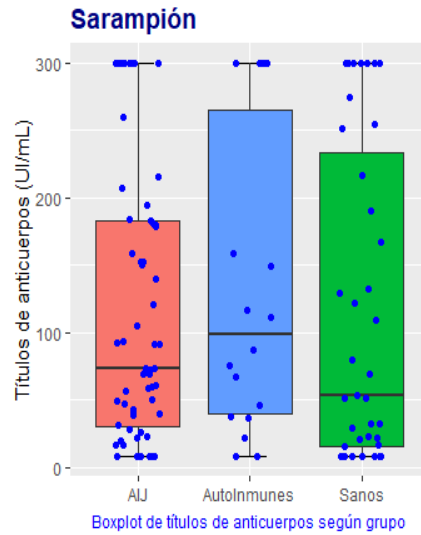
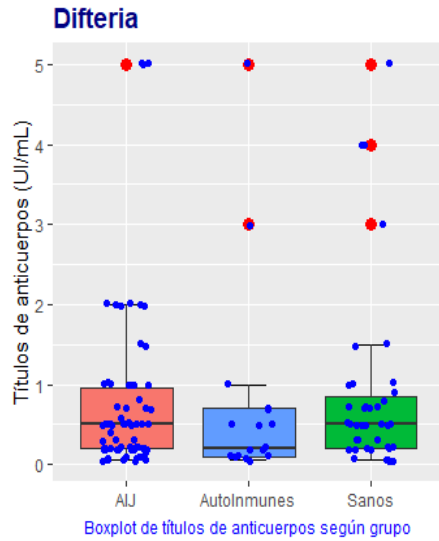
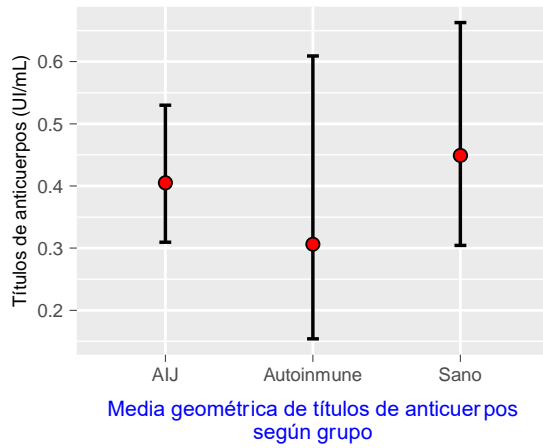


Gráfico 4 Diagramas de cajas de títulos de anticuerpos de los grupos AIJ, EAS y Sanos para las diferentes vacunas estudiadas.

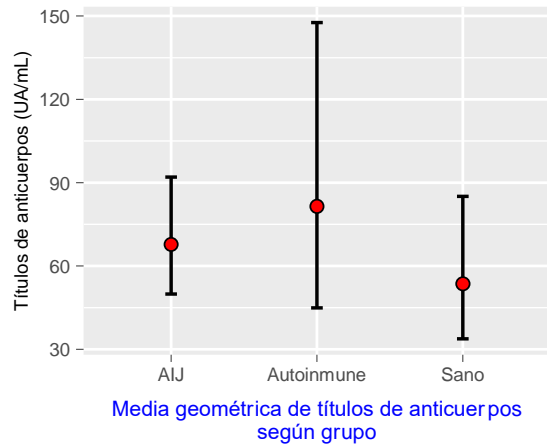
Difteria

Intervalos de confianza al 95%



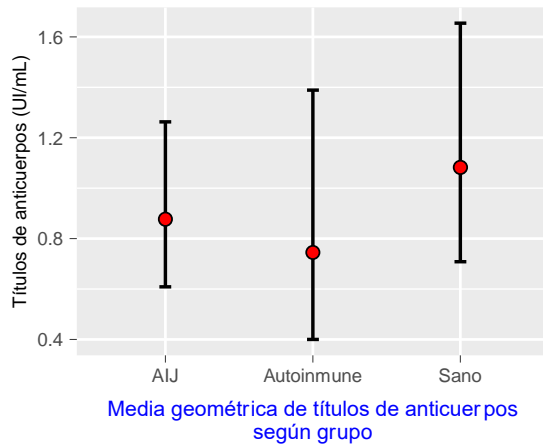
Sarampión

Intervalos de confianza al 95%



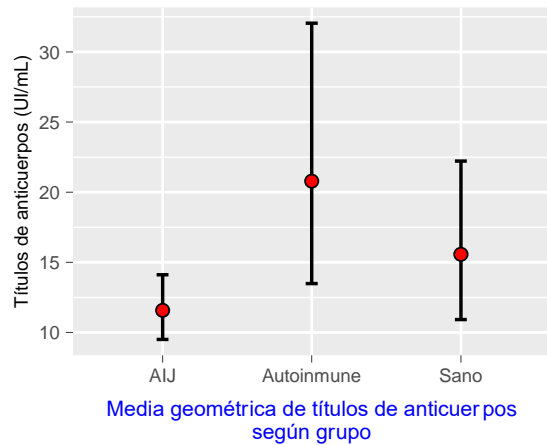
Tétanos

Intervalos de confianza al 95%



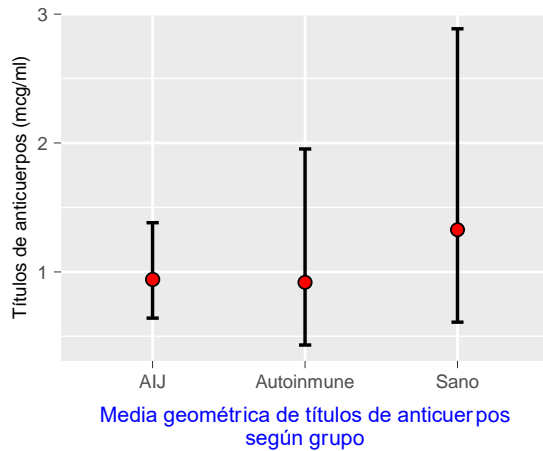
Rubeola

Intervalos de confianza al 95%



HIB

Intervalos de confianza al 95%



Parotiditis

Intervalos de confianza al 95%

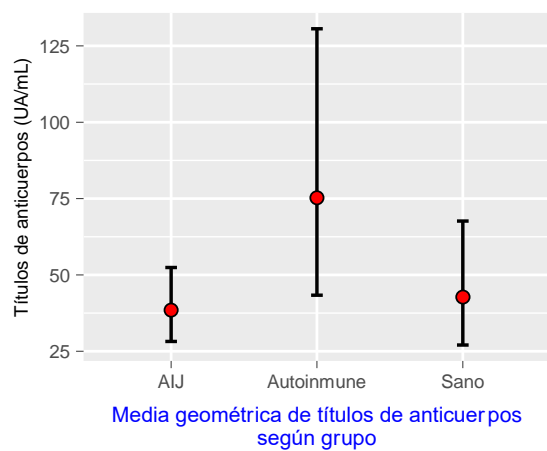


Gráfico 5 Media geométrica e IC 95% para AIJ, EAS y Sanos para las diferentes vacunas

Sanos, Autoimmune, AIJ

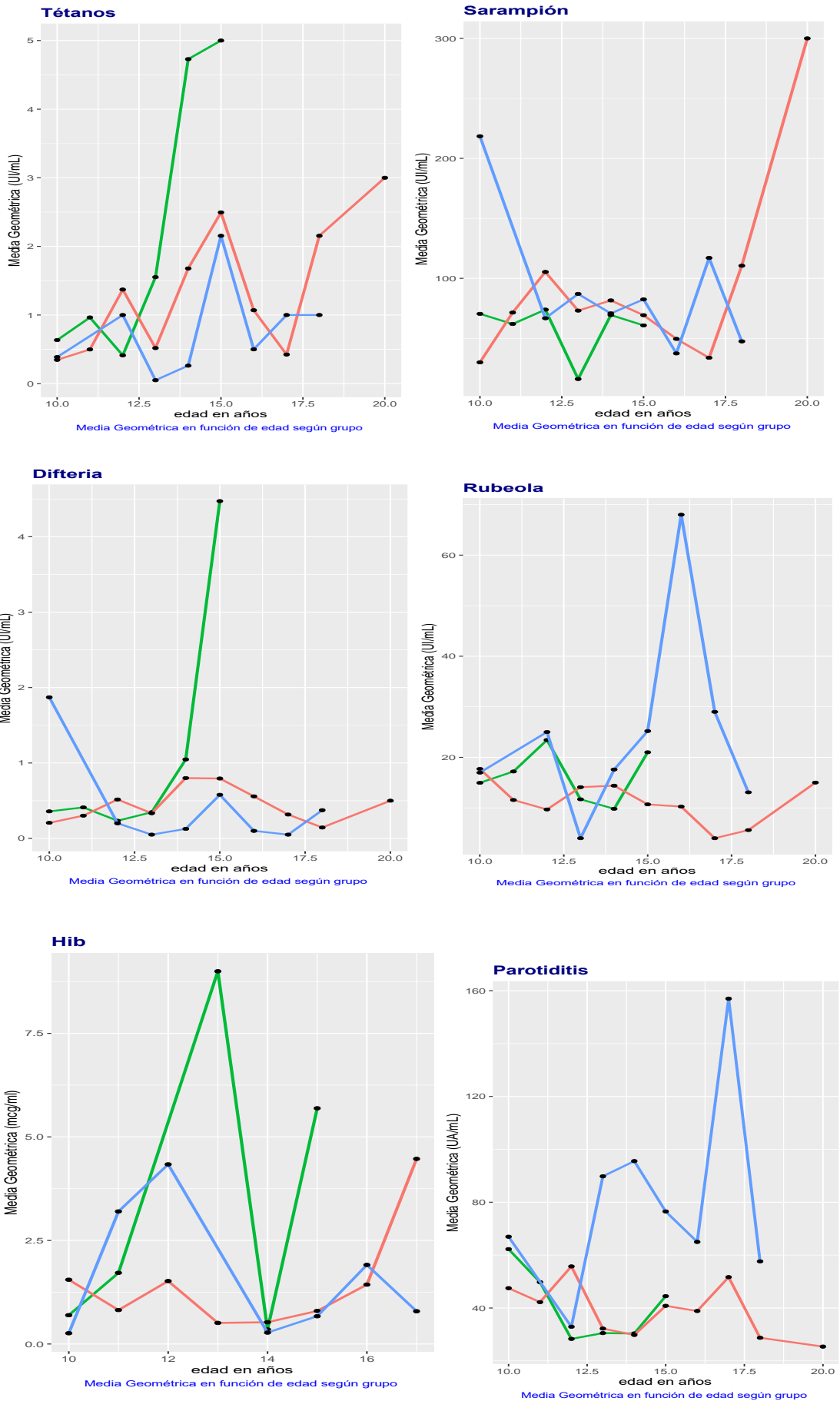


Gráfico 6. Representación gráfica de las GMT de los diferentes grupos para las diferentes vacunas

7.2.4.- Comparación de los títulos de anticuerpos de los grupos AIJ y EAS. Mediana, Media geométrica (GMT) y test estadístico de comparación

A continuación se comparan los grupos AIJ y EAS.

El análisis descriptivo revela que los títulos de anticuerpos presentan una distribución diferente en ambos grupos de estudio, con valores promedio mayores en el grupo AIJ en el caso de las vacunas difteria, tétanos y Hib. Tras aplicar test de contraste no paramétrico estas diferencias no alcanzan la significación estadística (Tabla 7.11).

Sin embargo, en el caso de las vacunas de virus atenuados de rubeola y parotiditis, las diferencias entre ambos grupos sí que alcanzan la significación estadística. Tanto la distribución (test AD) como la mediana (test UMW) son significativamente distintas, con un valor promedio mayor en el grupo de EAS.

En el caso de la vacuna del sarampión, tanto la mediana como la GMT son mayores en el grupo de EAS sin alcanzar significación estadística.

Los resultados se representan de forma gráfica en el Gráfico 9

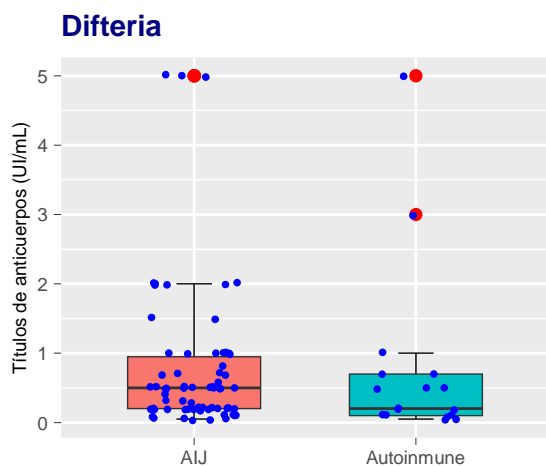
Es en el caso del análisis de la variable títulos de anticuerpos de la vacuna de la parotiditis en el que surge un conflicto interpretativo debido a que, desde el punto de vista descriptivo, existe claramente una diferencia de la mediana y GMT a favor del grupo de EAS estadísticamente significativa, pero sin embargo esta significación no se alcanza cuando se evalúa la existencia de diferencias en la distribución de ambas muestras, generándose una situación límite.

Estos datos pueden verse representados en los gráficos Gráfico 7 y Gráfico 8

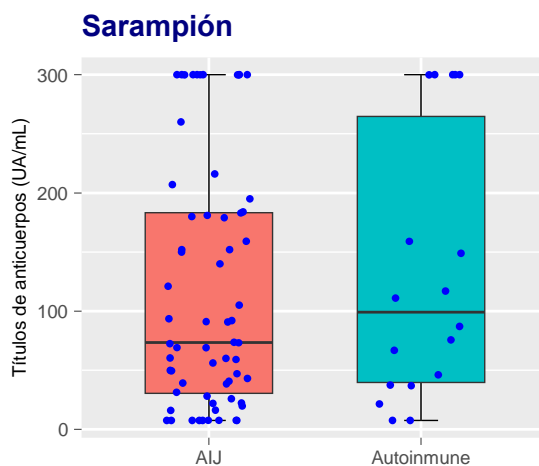
Tabla 7.11 Mediana con RIC y Media geométrica con IC 95% de títulos de anticuerpos en AIJ y EAS para las diferentes vacunas estudiadas

VACUNA	AIJ		EAS		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Difteria AIJ: 70 EAS: 17	0.50 [0.20-1.00]	0.41 (0.31,0.53)	0.20 [0.10-0.70]	0.31 (0.15,0.61)	AD UMW	0.307 0.275
Tétanos AIJ: 70 EAS: 17	1.00 [0.30-4.00]	0.88 (0.61,1.26)	1.00 [0.30-1.00]	0.75 (0.40,1.39)	AD UMW	0.378 0.570
Hib AIJ: 46 EAS: 12	0.69 [0.33-3.16]	0.94 (0.64,1.38)	0.95 [0.29-2.09]	0,87 (0.28,2.09)	AD UMW	0.791 0.969
Sarampión AIJ: 64 EAS: 18	73.40 [31.30-184.00]	67.77 (49.91,92.02)	99.00 [41.70-110.63]	81.47 (44.95,147.67)	AD UMW	0.936 0.608
Rubeola AIJ: 63 EAS: 19	13.00 [4.00-19.00]	11.58 (9.50,14.12)	25.00 [8.50-23.00]	20.78 (13.48,32.05)	AD UMW	0.010* 0.013*
Parotiditis AIJ: 64 EAS: 18	46.75 [15.60-102.50]	38.49 (28.24,52.46)	92.90 [39.90-173.00]	75.27 (43.36,130.64)	AD UMW	0.063 0.042*

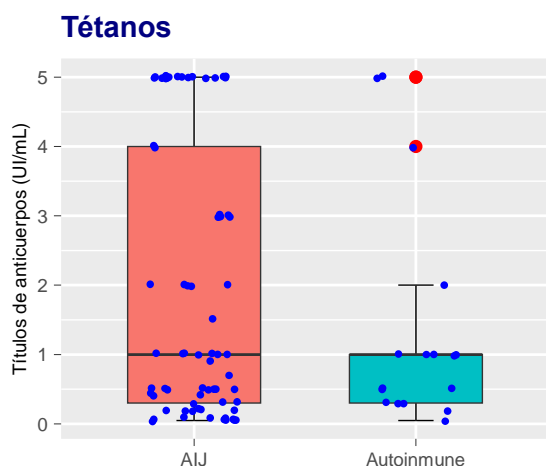
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor



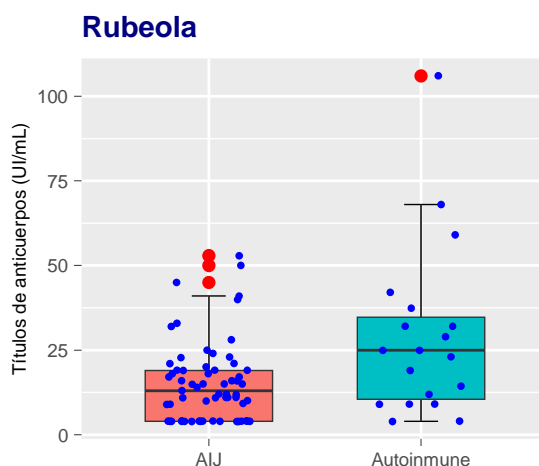
Boxplot de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad



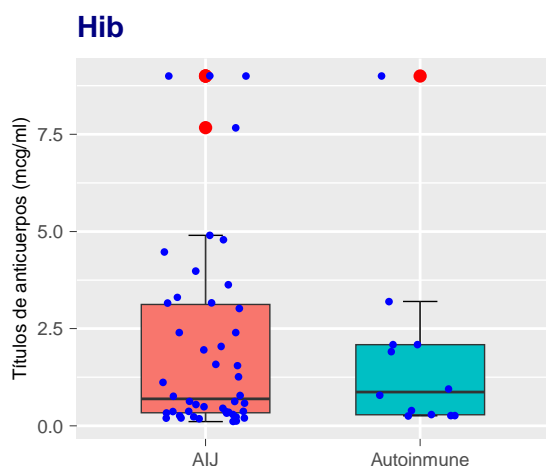
Boxplot de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad



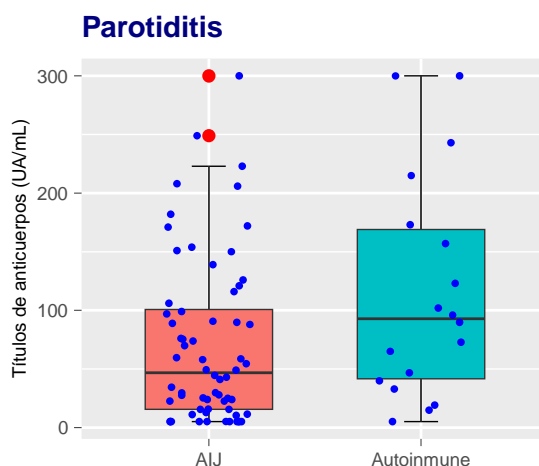
Boxplot de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad



Boxplot de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad



Boxplot de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad

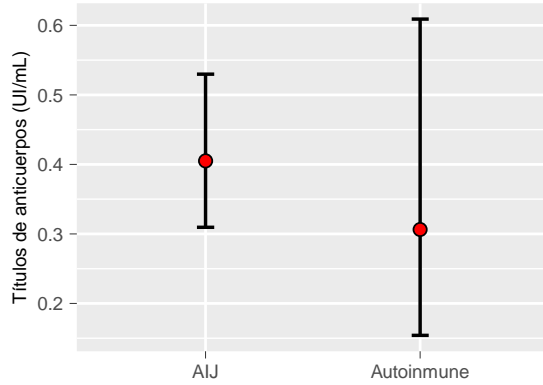


Boxplot de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad

Gráfico 7 Diagramas de cajas de títulos de anticuerpos de los grupos AIJ y EAS para las diferentes vacunas estudiadas

Difteria

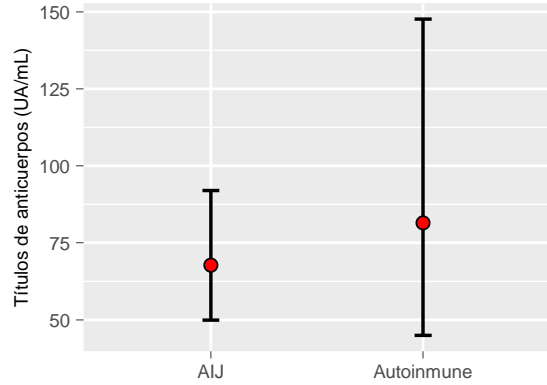
Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad

Sarampión

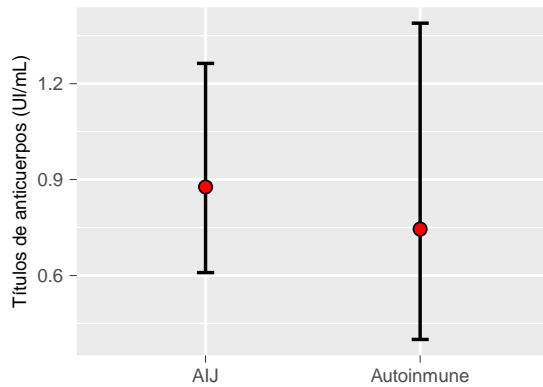
Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad

Tétanos

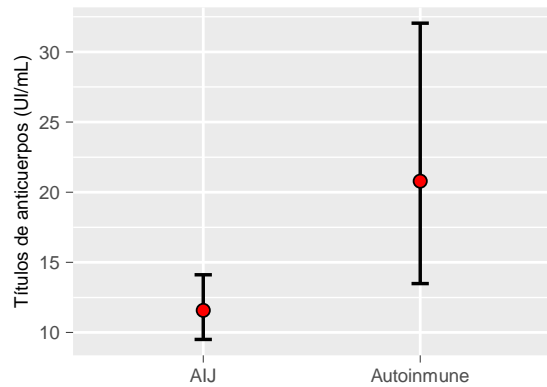
Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad

Rubeola

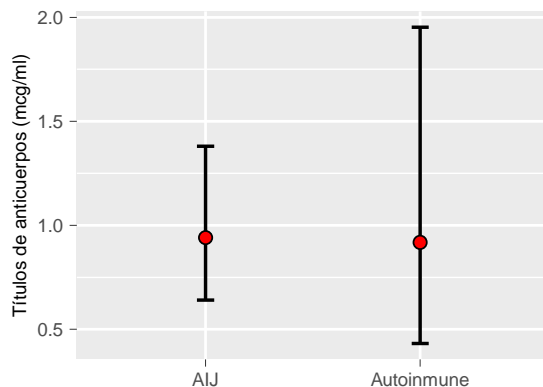
Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad

Hib

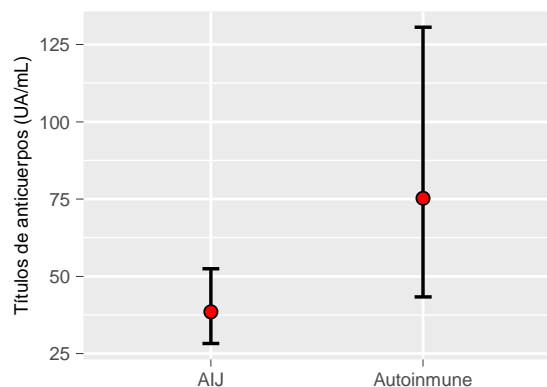
Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad

Parotiditis

Intervalos de confianza al 95%



Media geométrica de títulos de anticuerpos según tipo de enfermedad

Gráfico 8 Media geométrica de títulos de anticuerpos de los grupos AIJ y EAS para las diferentes vacunas estudiada.

7.3.- Seroprevalencia para las diferentes vacunas

7.3.1.- Estudio de seroprevalencia para cada vacuna

Se ha realizado un estudio de prevalencia de sujetos seroprotectidos en los grupos de estudio sanos, AIJ y EAS. Los resultados de cada grupo, con el porcentaje de seroprotección se muestra se muestran en la tabla Tabla 7.12.

Además, se ha calculado la odds ratio bruta de AIJ/sanos y EAS/sanos y posteriormente ajustada por sexo y por edad Tabla 7.13.

No se han encontrado datos que sugieran una menor seroprevalencia en los grupos con enfermedades reumáticas ni se han encontrado diferencias que alcancen la significación estadística. Sin embargo, la potencia del estudio para detectar diferencias es limitada para la mayoría de las vacunas incluídas.

Se muestra en la Tabla 7.14 la potencia calculada por vacuna según el tamaño muestral conseguido de cada uno de los grupos para conseguir detectar diferencias, si las hubiera en la población, de un 10%-15% entre grupos. Recordamos que la potencia indica la capacidad que tiene el estudio de detectar diferencias en caso de que realmente las haya y que esta probabilidad se mide de 0 a 1. Se ha fijado como valor de referencia de seroprotección esperada un valor estimado a raíz de lo que se describe en la literatura

Tabla 7.12 Porcentaje de seroprotección.

Tabla Porcentaje de seroprotectidos por vacuna y grupo						
	Sanos		AIJ		EAS	
Seroprotección	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Difteria	34	5	65	5	15	2
<0.10	87.2%	12.8%	92.9%	7.1%	88.3%	11.7%
Tétanos	38	1	63	7	16	1
<0.10	97.4%	2.6%	90.0%	10%	94.1%	5.9%
Hib	15	0	44	2	12	0
<0.15	100%		95.9%		100%	
Hib	8	7	21	25	5	7
<1	53.33	46.67	45.65	54.35	41.67	58.33
Sarampión	29	10	53	11	16	2
<16.5	74.3%	25.7%	82.8%	17.2%	88.9%	11.1%
Rubeola	27	12	42	21	14	5
<10	69.3%	30.7%	66.7%	33.3%	73.7%	26.3%
Parotiditis	30	9	52	12	17	1
<11	76.9%	23.1%	81.2%	18.8%	94.4%	5.6%

Tabla 7.13 Odds ratio para las diferentes vacunas.

Odds ratio y odds ratio ajustada por sexo y edad de AIJ y EAS frente a sanos				
	OR IC 95%	p	OR-ajustada	p
Difteria	AIJ 1.91(0.50,7.32)	0.331	AIJ 1.65 (0,93,6.97)	0.481
	EAS. 1.10(0.21,31)	0.912	EAS 0.845 (0.11-8.16)	0.874
Tétanos	AIJ 0.24 (0.01,1.40)	0.185	AIJ 0.16 (0.008,1.07)	0.109
	EAS 0.42 (0.02,11.08)	0.549	EAS 0.19 (0.006,6.22)	0.305
Hib <0.15	AIJ NA		AIJ NA	NA
	EAS NA		EAS NA	NA
Hib <1	AIJ 0.73 (0.22,2.37)	0.605	AIJ 0.75 (0.21,2.58)	0.651
	EAS 0.62 (0.11,3.50)	0.547	EAS 0.65 (0.12, 3.51)	0.547
Sarampión	AIJ 1.66(0.62,4.40)	0.304	AIJ 2.49 (0.08,8.12)	0.072
	EAS 2.75(0.62,19.40)	0.224	EAS 5.83 (1.03, 49.46)	0.064
Rubeola	AIJ 0.88 (0.36,2.08)	0.788	AIJ 0.739 (0.26,1.98)	0.551
	EAS 1.24 (0.37, 4.55)	0.726	EAS 0.59 (0.12,2.84)	0.504
Parotiditis	AIJ 1.3 (0.47,3.43)	0.596	AIJ 1.02 (0.34, 2.99)	0.965
	EAS 5.2 (0.84,98.18)	0.137	EAS 3.16 (0.42,66.42)	0.328

Tabla 7.14 Potencia estimada para detectar diferencias según tamaño muestral incluido en el estudio.

	Sujetos	Seroprevalencia en literatura	Diferencia a detectar	Potencia	Diferenciaa detectar	Potencia
Difteria	87	0.98	10%	0.667	15%	0.88
Tétanos	87	0.99	10%	0.712	15%	0.90
Hib	58	0.83	10%	0.133	15%	0.23
Sarampión	82	0.87	10%	0.29	15%	0.51
Rubeola	82	0.90	10%	0.178	15%	0.37
Parotiditis	82	0.85	10%	0.256	15%	0.46

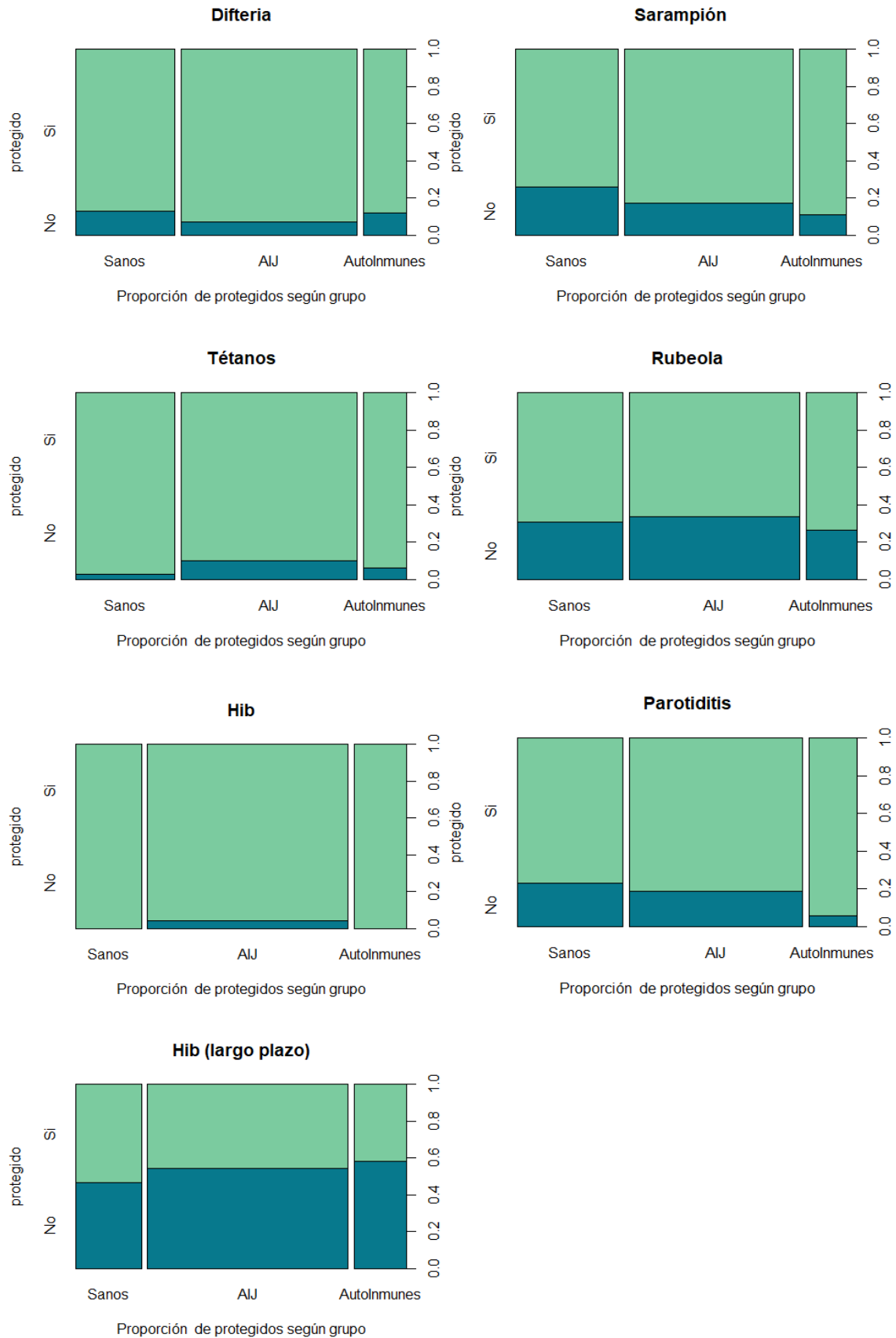


Gráfico 9 Porcentaje de seroprevalencia para cada vacuna por grupos de estudio. Se representa el porcentaje de seroprottegidos en cada grupo. El tamaño de la base de la barra es proporcional al número de individuos incluido en cada vacuna

7.3.2.- Modelo combinado de análisis de los títulos de anticuerpos.

A la vista de los resultados previos, y teniendo en cuenta que existen datos que sugieren un comportamiento parecido en los grupos entre vacunas de microorganismos vivos atenuados por un lado y vacunas de subunidades o conjugadas con partículas de microorganismos, se plantea un estudio exploratorio.

En este apartado se realiza un estudio conjunto de los títulos de anticuerpos que se han observado en las 6 vacunas. Esto se realizó combinando los resultados de las vacunas, agrupadas según tipo de vacuna y posteriormente por grupos de estudio.

Con este propósito, en primer lugar se determinó, para cada individuo, un valor promedio de títulos de anticuerpos tanto para vacunas víricas como bacterianas; para ello, se normalizó (escala 0 a 1) el valor de títulos de anticuerpos para cada vacuna vírica recibida por el individuo y se realizó la media aritmética de los valores resultantes. Un proceso idéntico se llevó a cabo para las vacunas bacterianas, disponiéndose finalmente, para cada individuo, de dos valores de títulos de anticuerpos en la escala [0,1], uno para vacunas víricas y otro para vacunas bacterianas.

Dado que se trata de datos relacionados, pues ambas medidas se toman sobre los mismos individuos, se seleccionaron para el estudio aquellos individuos para los cuales se dispone del valor promedio de títulos de anticuerpos en ambos tipos de vacunas.

Vacunas de microorganismos vivos atenuados

En el análisis descriptivo se observan ciertas diferencias en las distribuciones muestrales, con una media algo mayor en el grupo EAS, seguido de los niños sanos y por último AIJ e el grupo de vacunas víricas (Gráfico 10) . Sin embargo no se alcanza la significación estadística (p-valor 0.479).

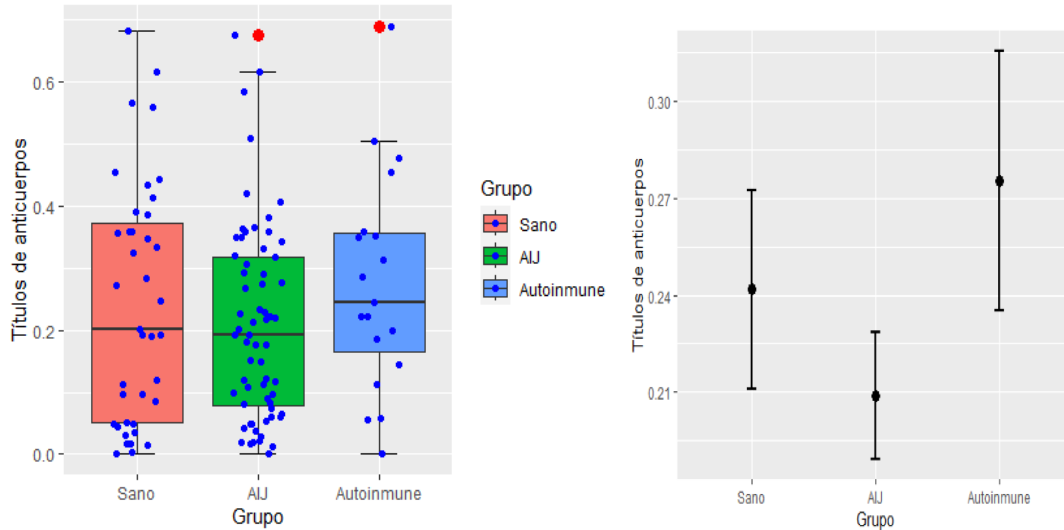
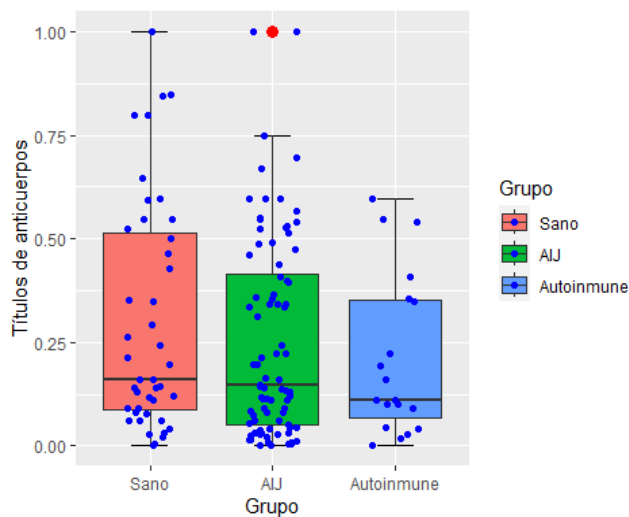


Gráfico 10 Vacunas de virus vivos atenuados. Diagrama de cajas y GMT estandarizada según deferentes grupos para el conjunto de vacunas de virus vivos atenuados.

Vacunas bacterianas

El análisis descriptivo arroja ciertas diferencias en las distribuciones muestrales con una media algo mayor en el grupo de niños saos que en AIJ o autoinmune, al contrario que sucedía con las vacunas SRP (Gráfico 11). Tampoco en este caso se alcanza la significación estadística (p-valor 0.479).

Gráfico tipo boxplot 3 grupos



Media - Error estándar

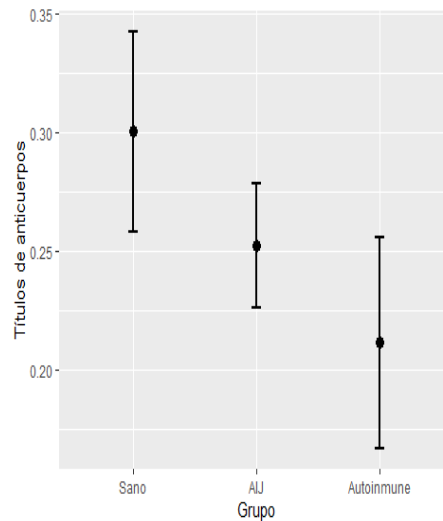


Gráfico 11 Vacunas bacteriana . Diagrama de cajas y GMT estandarizada según deferentes grupos para el conjunto de vacunas de virus vivos atenuados.

Análisis de componentes principales.

En la segunda parte, se aplicó una técnica de Análisis Multivariante conocida como Análisis de Componentes Principales. Esta técnica es adecuada para variables continuas, y permite reducir la dimensión del problema, pues se obtienen unas nuevas variables, denominadas Componentes Principales (CP), que logran capturar, en orden decreciente, la mayor parte de la variabilidad que existe en nuestros datos.

De esta forma se pueden detectar patrones de comportamiento representando en ejes cartesianos las primeras componentes principales.

En la primera componente las variables que más influyen son títulos de anticuerpos en Tétanos y Difteria.

En la segunda componente las variables que más influyen son títulos de anticuerpos en Paperas y Rubéola.

Se realizó un gráfico para los valores de los individuos en la muestra para las dos primeras componentes principales. En este gráfico se han coloreado con distinto color los individuos AIJ, AutoInmunes y Sanos (Gráfico 12). Se han calculado las elipses de confianza al 95% para cada uno de los 3 grupos, representadas cada una en un color diferente. . En este gráfico se observa que para los individuos del grupo AutoInmune (elipse azul) está algo desplazada a la izquierda con respecto a los otros 2 grupos. Lo que sugiere un comportamiento diferente de estos individuos. El gráfico obtenido sugiere que para los individuos del grupo AutoInmune los valores de la primera componente principal son menores que en Sanos y AIJ.

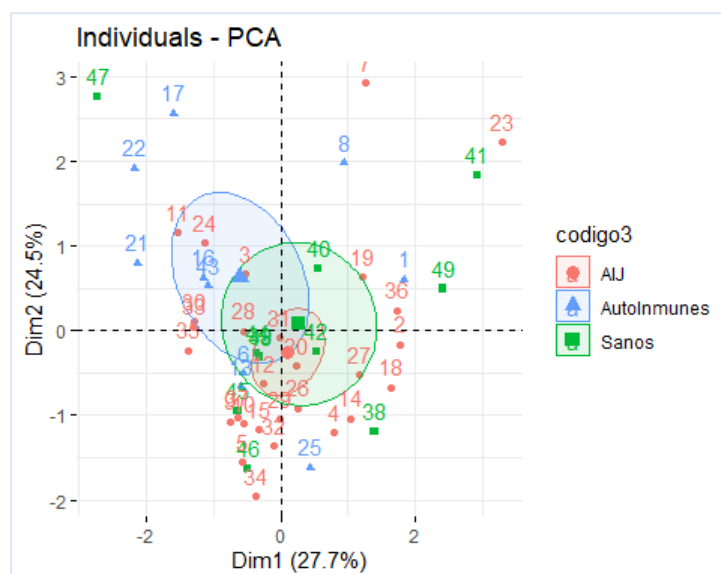


Gráfico 12. Gráfico de elipses de confianza

7.4.- Estudio de las variables influyentes para cada vacuna

7.4.1.- Difteria

I Características basales de los grupos de estudio para la vacuna difteria.

Tabla 7.15 Valores basales de sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos anti-difteria

Valores basales de los sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos anti-difteria			
	SANOS n=39	AIJ n=70	EAS n=17
Edad (años)	11.7 (0.24 SD)	13.3 (0.28 SD)	14.5 (0.56 SD)
Sexo	M 12 (30.8 %)	M 35 (50%)	M 14 (82.4 %)
	H 27 (69.2%)	H 35 (50%)	H 3 (17.6 %)
Tiempo desde vacunación (años)	6.44 (0.26 SD)	7.23 (0.35 SD)	8.77 (0.55 SD)
Tiempo desde diagnóstico (años)	NA	7.60	4.24
M: Mujer, H: Hombre			

En la Tabla 7.15 se indican las características basales para los grupos sanos, AIJ y EAS de aquellos sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos frente a difteria.

En este caso, se mantiene la diferencia de edad similar al grupo global. Sin embargo, se pierde la desproporción que había entre hombres y mujeres y se mantiene en el grupo de niños sanos y EAS.

El tiempo desde la vacunación es mayor en el grupo de niños con enfermedades autoinmunes, así como la edad, como era de esperar. El tiempo de evolución de la enfermedad es menor en los niños con AIJ que en el grupo EAS.

Se muestra en la Tabla 7.16 y Gráfico 13 un recordatorio de los resultados del grupo AIJ vs EAS para difteria

Tabla 7.16 Títulos de anticuerpos AIJ vs EAS

Títulos de anticuerpos según grupo de enfermos. Vacuna: Difteria (n=87)					
AIJ n=70		EAS n=17		Test	p
Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
0.50 [0.20-1.00]	0.41 (0.31,0.53)	0.20 [0.10-0.70]	0.31 (0.15,0.61)	AD UMW	0.401 0.319
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor					

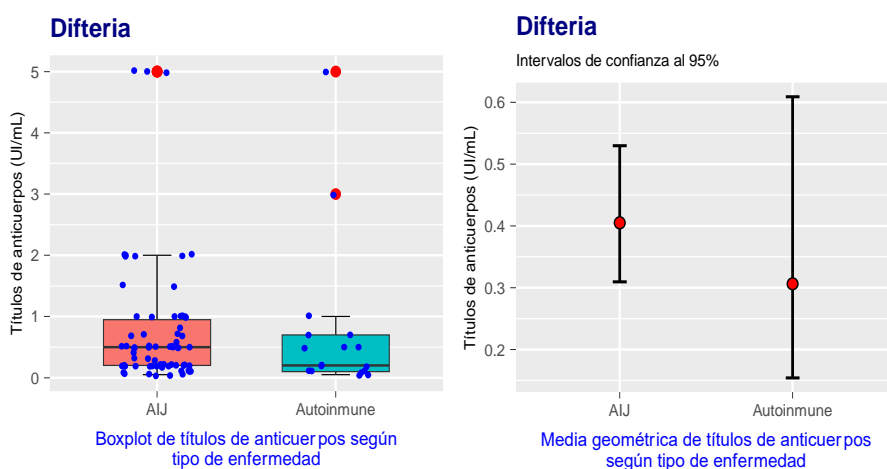


Gráfico 13. Diagrama de cajas y GMT con IC 95% para la vacuna difteria AIJ vs EAS

II Análisis de las variables potencialmente influyentes en los grupos AIJ y EAS: análisis bivariente.

a Diferencias por sexos.

Se ha estudiado la influencia de la variable sexo entre los grupos de estudio AIJ y EAS, mediante el cálculo y comparación de la media geométrica, mediana y distribución de las muestras sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos. Los resultados se reflejan en la Tabla 7.17 y Tabla 7.18.

Artritis idiopática juvenil

Tabla 7.17 Diferencias en títulos de anticuerpos anti-difteria según sexo en AIJ

Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en AIJ. Vacuna: Difteria				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	0.50 [0.20-0.70]	0.410 (0.27,0.60)	AD UMW	0.954 0.981
Masculino	0.40 [0.20-1.00]	0.402 (0.27,0.60)		
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

Enfermedad autoinmune sistémica

Tabla 7.18 Diferencias en títulos de anticuerpos anti-difteria según sexo en EAS.

Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en EAS. Vacuna: Difteria				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	0.50 [0.20-1.00]	0.291 (0.137,0.625)	AD UMW	0.930 0.900
Masculino	0.25 [0.20-0.50]	0.391 (0.004,34.021)		
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

b Influencia de la variable tiempo desde vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad: Correlación

Se ha estudiado la correlación existente entre títulos de anticuerpos, con edad, tiempo desde la vacunación y tiempo desde el diagnóstico en los grupos AIJ y EAS.

En el grupo AIJ, la variable TitAc presenta una baja correlación con el tiempo transcurrido desde la vacunación ($r=0.101$), la edad ($r=0.007$) y también es de escasa magnitud con el tiempo de evolución de la enfermedad ($r=0.087$). Las correlaciones parciales muestran resultados similares una vez eliminado el efecto de las restantes variables (0.0667, 0.006 y 0.0751, respectivamente).

El grupo EAS se comporta de forma distinta. La correlación de TitAc con el tiempo transcurrido desde la vacunación es negativa y de moderada intensidad ($r=-0.444$), así como también lo es con la edad ($r=-0.412$) y con el tiempo de evolución de la enfermedad, aunque de menor intensidad ($r=-0.277$). Al eliminar el efecto de las restantes variables mediante el cálculo de las correlaciones parciales, las correlaciones

anteriores disminuyen y la correlación con la edad pasa a ser positiva ($r=-0.169$, $r=0.070$ y $r=-0.183$, respectivamente). Debe tenerse presente que el reducido tamaño muestral de grupo EAS reduce la confiabilidad de estos resultados.

Los resultados se muestran en el Gráfico 14

Gráfico representativo de los títulos de anticuerpos según el tiempo desde la vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad

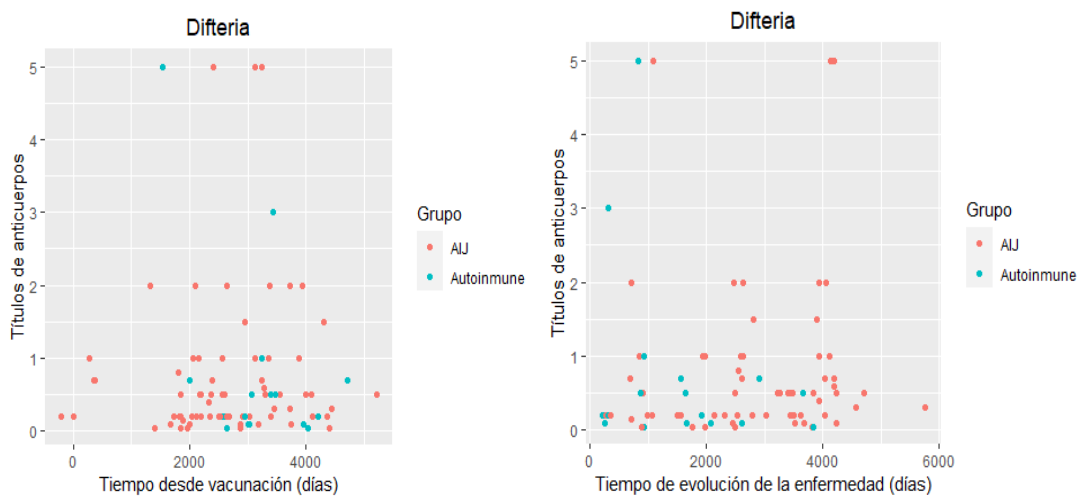


Gráfico 14. Títulos de anticuerpos según tiempo desde la vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad.

c Influencia del diagnóstico de uveítis en los títulos de anticuerpos de pacientes con AIJ

Tal y como se refleja en el Gráfico 15 y en la tabla Tabla 7.19 se aprecia un valor promedio mayor del título de anticuerpos en el grupo sin uveítis sin embargo ni la distribución ni la mediana de los títulos de anticuerpos en el grupo Uveítis son significativamente distintas de las del grupo sin Uveítis.

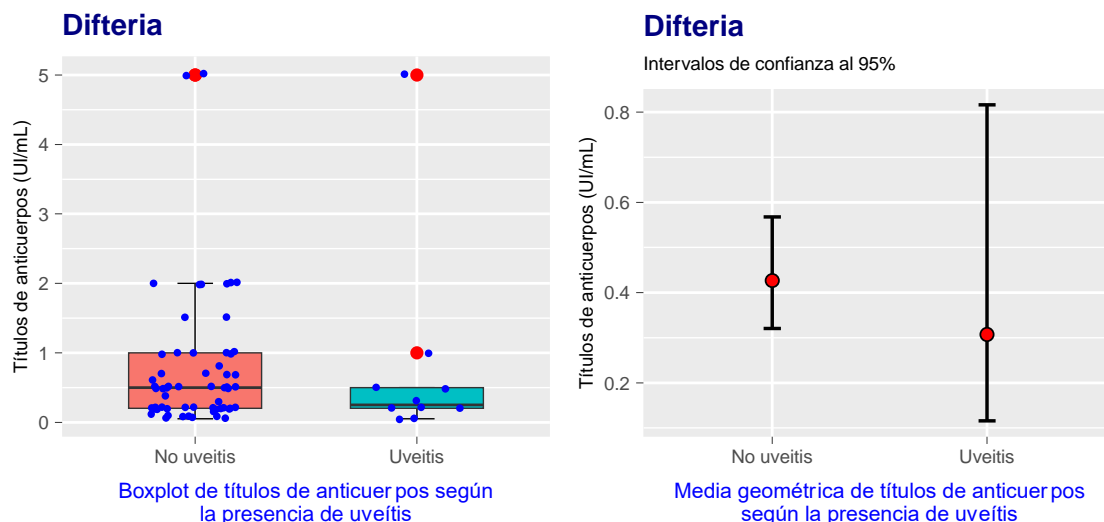


Gráfico 15 Diagrama de cajas y GMT, IC 95% de títulos de anticuerpos en difteria según presencia de uveítis.

Tabla 7.19 Títulos de anticuerpos anti difteria en pacientes con y sin uveítis

	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
No uveítis n=59	0.50 [0.20- 1.00]	0.427 (0.32,0.57)	AD UMW	0.501 0.382
Uveítis n=10	0.25 [0.20- 0.50]	0.307 (0.12,0.82)		
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

d Influencia tratamiento recibido

Se ha evaluado el efecto de la exposición a diferentes tratamientos en los títulos de anticuerpos en los pacientes con AIJ.

Para ello se ha considerado el tiempo total de exposición acumulado a lo largo de la enfermedad a cualquier tratamiento, el tiempo de exposición a cada fármaco concreto, haber o no recibido un determinado fármaco independientemente de la duración y haber recibido de forma combinada anti-TNF y metotrexato.

d.i Tiempo total de exposición

Se ha analizado la posible relación de dependencia entre los títulos de anticuerpos (TitAc) y el tiempo total de tratamiento al que han estado expuestos los pacientes.

Las correlaciones muestrales son en todos los casos muy débiles sin alcanzar significación estadística (Tabla 7.20 y Gráfico 16).

Tabla 7.20 Coeficiente de correlación tiempo de exposición y títulos de anticuerpos para difteria

Difteria. Coeficiente correlación TitAc y tiempo exposición al tratamiento		
	Coeficiente correlación, IC 95%	p-valor
Global	0.05 (-0.17,0.27)	0.664
AIJ	0.15 (-0.09,0.38)	0.219
EAS	0.09 (-0.25,0.42)	0.599

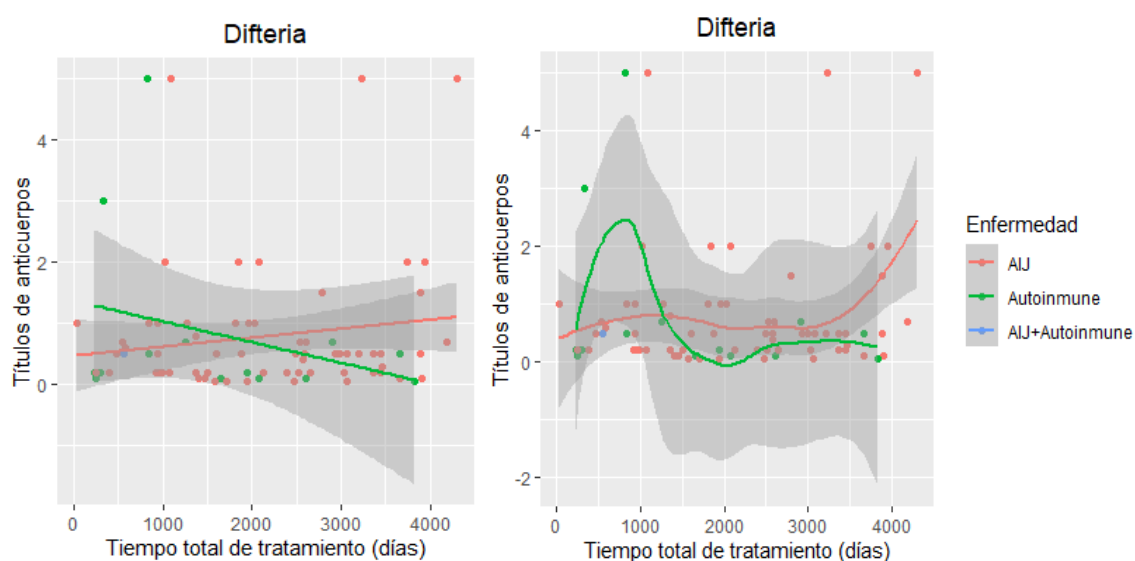


Gráfico 16. Recta de regresión y curva suavizada de LOASS

d.ii- Tipo de tratamiento recibido desde el diagnóstico

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas según haber recibido un tipo concreto de tratamiento, ni tampoco al comprar periodos cortos de exposición con periodos largos. Tampoco la asociación de metotrexato y anti-TNF muestra diferencias respecto a recibir solo metotrexato (Tabla 7.21, Tabla 7.22 , Tabla 7.23 y Gráfico 17).

Tabla 7.21 Títulos de anticuerpos según tipo de tratamiento recibido

Difteria. Títulos de anticuerpos según tipo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	0.56 [0.20-1.00]	0.384 (0.229,0.644)	0.50 [0.20-0.80]	0.412 (0.302,0.563)	AD UMW	0.799 0.849
Biológico	0.50 [0.20-0.70]	0.355 (0.247,0.511)	0.50 [0.20-1.00]	0.475 (0.318,0.709)	AD UMW	0.498 0.362
Anti-TNF	0.50 [0.20-0.70]	0.377 (0.264,0.539)	0.50 [0.20-1.00]	0.455 (0.3,0.689)	AD UMW	0.842 0.704
FAME	0.25 [0.20-1.00]	0.366 (0.169,0.791)	0.50 [0.20-0.80]	0.413 (0.309,0.553)	AD UMW	0.755 0.627

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.22. Títulos de anticuerpos según tiempo de tratamiento recibido

Difteria. Títulos de anticuerpos según tiempo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	Menor de 6 meses		Mayor de 6 meses		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	0.93 [0.20-1.00]	0.494 (0.311,0.786)	0.50 [0.20-0.80]	0.371 (0.267,0.518)	F-test T-test	0.639 0.307
Biológico	0.50 [0.20-0.70]	0.365 (0.259,0.516)	0.50 [0.20-1.00]	0.469 (0.305,0.723)	AD UMW	0.582 0.454
Anti-TNF	0.50 [0.20-1.00]	0.394 (0.282,0.55)	0.50 [0.20-1.00]	0.432 (0.271,0.689)	AD UMW	0.991 0.753
FAME	0.25 [0.20-1.00]	0.378 (0.196,0.731)	0.50 [0.20-0.80]	0.412 (0.306,0.555)	AD UMW	0.708 0.715

F-test: Test de Fisher, T-test: Test T-Student, AD: Test de Anderson-Darling
UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.23 Títulos de anticuerpos según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF

Difteria. Títulos de anticuerpos según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Metotrexato	0.50 [0.20-0.70]	0.374 (0.247,0.565)	AD UMW	0.983 0.778
Mtx + Anti-TNF	0.50 [0.20-0.70]	0.410 (0.248,0.677)		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

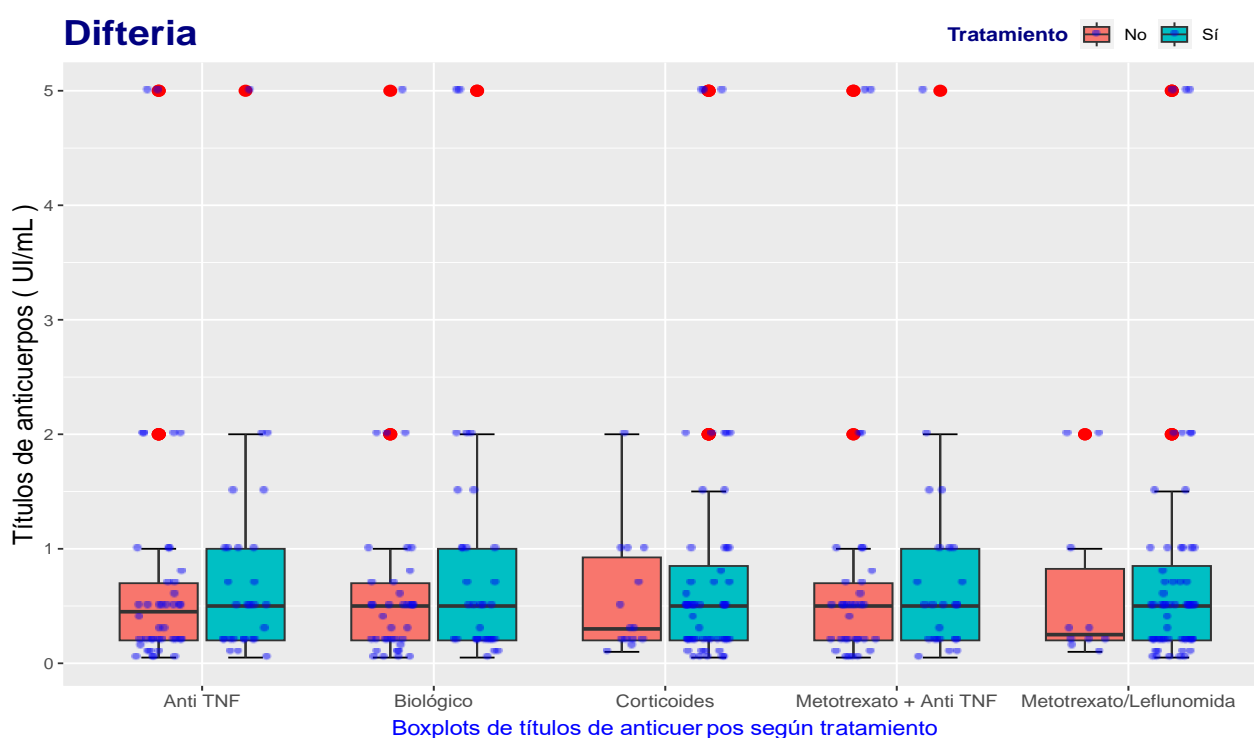


Gráfico 17. Títulos de anticuerpos anti difteria según haber llevado o no diferentes tipos de tratamiento.

d.iii. Tipo de tratamiento recibido en el momento de la analítica

También se ha evaluado si está recibiendo un determinado fármaco en el momento de la realización del estudio serológico inflúa en los títulos de anticuerpos, sin que las diferencias halladas alcanzaran la significación estadística(8Tabla 7.24 y Tabla 7.25).

8Tabla 7.24 Títulos de anticuerpo anti-difterias según tratamiento en el momento de la analítica

Difteria. Títulos de anticuerpos según tratamiento en el momento de la analítica.						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	0.50 [0.20-1.00]	0.417 (0.314,0.553)	0.50 [0.20-0.70]	0.321 (0.125,0.821)	AD UMW	0.890 0.710
Biológico	0.50 [0.20-0.70]	0.372 (0.267,0.519)	0.50 [0.20-1.00]	0.473 (0.298,0.752)	AD UMW	0.739 0.494
Anti-TNF	0.50 [0.20-0.70]	0.389 (0.288,0.528)	0.50 [0.20-1.00]	0.459 (0.254,0.832)	AD UMW	0.914 0.648
FAME	0.50 [0.20-1.00]	0.411 (0.289,0.587)	0.50 [0.20-0.85]	0.402 (0.271,0.597)	AD UMW	0.405 0.846
Cualquier tratamiento	0.50 [0.20-0.90]	0.421 (0.282,0.631)	0.50 [0.20-1.00]	0.398 (0.28,0.568)	AD UMW	0.594 0.749

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.25 Títulos de anticuerpo anti-difterias según tratamiento combinado o no en el momento de la analítica.

Difteria. Títulos de anticuerpos según estar recibiendo metotrexato o MTX+anti-TNF en el momento de la extracción				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Metotrexato (n=27)	0.50 [0.20-0.70]	0.375 (0.228,0.619)	AD	0.937
Mtx + Anti-TNF (n=12)	0.50 [0.20-1.25]	0.480 (0.215,1.071)	UMW	0.905

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

e Momento del diagnóstico respecto a la vacunación de difteria

La administración de la pauta vacunal completa (primovacunación + dosis de recuerdo) antes o después del diagnóstico de la enfermedad tampoco influyó en los títulos de anticuerpos. Ni la distribución de los títulos de anticuerpos ni los valores promedio en el grupo Diagnóstico anterior a la vacunación respecto al grupo Diagnóstico posterior a la vacunación fueron significativamente distintos. Ni siquiera clínicamente relevantes.

Los resultados descriptivos de las características de ambos grupo y de los títulos de anticuerpos se muestran en la Tabla 7.26 y [Tabla 7.27](#)

Pacientes con diagnóstico antes de la vacunación completa: 39.

Pacientes con diagnóstico posterior a la vacunación: 28.

Tabla 7.26 Características basales

Difteria. Características basales grupos según diagnóstico antes o después de la vacunación.				
	Edad Mediana, RIC	Sexo	Tvac Mediana, RIC	Tevol Mediana, RIC
Diagnóstico anterior	13.00 [11.00-15.00]	M 20 H 19	5.90 [5.05-7.66]	10.03 [7.04-11.18]
Diagnóstico posterior	14.00 [12.00-15.25]	M 15 H 19	8.57 [6.88-10.77]	4.40 [2.46-7.05]

M: Mujer, H: Hombre, Tvac: Tiempo desde vacunación (años),
Tevol: Tiempo de evolución (años)

Tabla 7.27 Títulos de anticuerpos anti difteria según momento del diagnóstico respecto a la vacunación

Difteria. Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados antes o después del diagnóstico.				
	Mediana, RIC	GMT, IC 95%	Test	p
Diagnóstico anterior	0.50 [0.20-0.80]	0.417 (0.285,0.608)	AD UMW	0.871 0.975
Diagnóstico posterior	0.50 [0.20-1.00]	0.427 (0.282,0.646)		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tras estratificar por tratamiento anti-TNF no se aprecian diferencias en ambos grupos.

f Influencia de la presencia de actividad inflamatoria de la enfermedad en el momento de la extracción analítica

Tabla 7.28 Títulos de anticuerpos anti difteria según actividad inflamatoria de la enfermedad

Diferencias en títulos de anticuerpos según actividad en AIJ. Vacuna: Difteria				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Enfermedad inactiva	0.50 [0.20-0.70]	0.343 (0.193,0.608)	AD UMW	0.989 0.788
Enfermedad activa	0.50 [0.20-1.00]	0.392 (0.241,0.636)		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

No hay evidencia de que la presencia de actividad inflamatoria se relaciona con los títulos de anticuerpos Tabla 7.28 .

7.4.2.- Tétanos

I Características basales de los grupos de estudio para la vacuna tétanos.

Tabla 7.29 Valores basales de sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos anti-tétanos

Valores basales de los sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos anti-tétanos			
	SANOS n=39	AIJ n=70	EAS n=17
Edad (años)	11.7 (0.24 SD)	13.3 (0.28 SD)	14.5 (0.56 SD)
Sexo	M 12 (30.8 %) H 27 (69.2%)	M 35 (50%) H 35 (50%)	M 14 (82.4 %) H 3 (17.6 %)
Tiempo desde vacunación (años)	6.44 (0.26 SD)	7.23 (0.35 SD)	8.77 (0.55 SD)
Tiempo desde diagnóstico (años)	NA	7.60	4.24
M: Mujer, H: Hombre			

Estos datos relativos a las características basales coinciden con los presentados en la vacuna de difteria Tabla 7.29. Se muestra a modo de recordatorio la Tabla 7.30 y Gráfico 18 los resultados AIJ vs EAS.

Tabla 7.30 Títulos de anticuerpos anti-Tétanos según grupo de enfermos

Títulos de anticuerpos según grupo de enfermos. Vacuna: Tétanos (n=87)					
AIJ n=70		EAS n=17		Test	p
Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
1.00 [0.30-4.00]	0.88 (0.61,1.26)	1.00 [0.30-1.00]	0.75 (0.40,1.39)	AD	0.378
				UMW	0.570
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor					

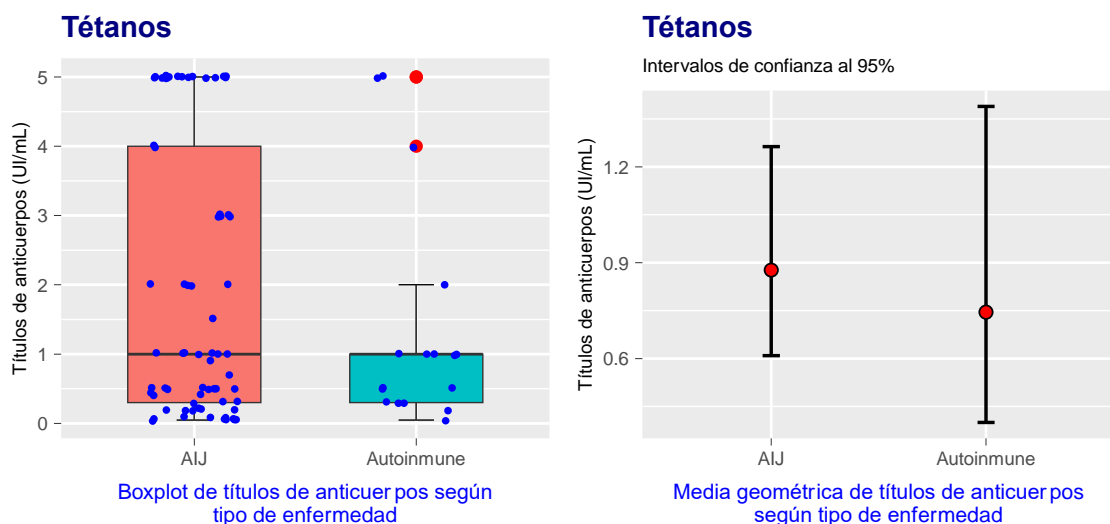


Gráfico 18 Diagrama de cajas y GMT con IC 95% para la vacuna tétanos AIJ vs EAS

II Análisis de las variables potencialmente influyentes en los grupos AIJ y EAS: análisis bivalente.

a Diferencias por sexos

Se ha estudiado la influencia de la variable sexo entre los grupos de estudio AIJ y EAS, mediante el cálculo y comparación de la media geométrica, mediana y distribución de las muestras sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos. Los resultados se reflejan en las tablas Tabla 7.31 y Tabla 7.32

Destaca, sin embargo una mayor mediana y media geométrica en el grupo masculino frente al femenino en el caso de enfermedad autoinmune así como una diferencia también entre el grupo de mujeres con AIJ y el grupo de mujeres con E. Autoinmune.

Artritis idiopática juvenil

Tabla 7.31 Títulos de anticuerpos según sexo en AIJ

Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en AIJ. Vacuna: Tétanos				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	0.95 [0.30,4.00]	0.884 (0.5285,1.4792)	AD	0.952
Masculino	1.00 [0.20,4.00]	0.869 (0.5052,1.4978)	UMW	0.986
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

Enfermedad autoinmune

Tabla 7.32 Títulos de anticuerpos según sexo en EAS

Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en EAS. Vacuna: Tétanos				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	0.50 [0.30-1.00]	0.691 (0.340,1.405)	AD	1.000
Masculino	1.00 [0.30-4.00]	1.063 (0.043,26.595)	UMW	0.748

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

b Influencia de la variable tiempo desde vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad: Correlación

Se ha estudiado la correlación existente entre títulos de anticuerpos con edad, tiempo desde la vacunación y tiempo desde el diagnóstico en los grupos AIJ y EAS. En el grupo AIJ, la variable TitAc está prácticamente incorrelada con el tiempo transcurrido desde la vacunación ($r=0.06$) y con el tiempo de evolución de la enfermedad ($r=0.07$). Presenta además una baja correlación con la edad aunque de mayor grado ($r=0.32$). Las correlaciones parciales muestran una correlación negativa y de baja intensidad con el tiempo desde la vacunación ($r=-0.17$) y prácticamente nula con el tiempo de evolución ($r=0.00$) y se mantiene una coeficiente de correlación similar entre TitAC y edad ($r=0.35$) una vez eliminado el efecto de las restantes variables.

En el grupo EAS se observa un comportamiento distinto: la correlación de TitAc con el tiempo transcurrido desde la vacunación es positiva y de pequeña intensidad ($r=0.22$) al igual que ocurre con la edad ($r=0.23$). Sin embargo esta correlación es negativa en el caso del tiempo de evolución de la enfermedad ($r=-0.24$)

Al eliminar el efecto de las restantes variables mediante el cálculo de las correlaciones parciales, las correlaciones anteriores pasan a ser ($r=0.08$) para el tiempo desde la vacunación y ($r=-0.32$) y ($r=-0.00$), prácticamente inexistente, para el tiempo de evolución de la enfermedad y la edad, respectivamente.

El reducido tamaño muestral de grupo EAS reduce la confiabilidad de estos resultados. En los gráficos se muestra la relación entre los títulos de anticuerpos y los tiempos Gráfico 19. Cada punto representa un sujeto diferente y sus títulos de anticuerpos.

Gráficas de evolución de TitAc en función del tiempo transcurrido desde la vacunación y de evolución de la enfermedad

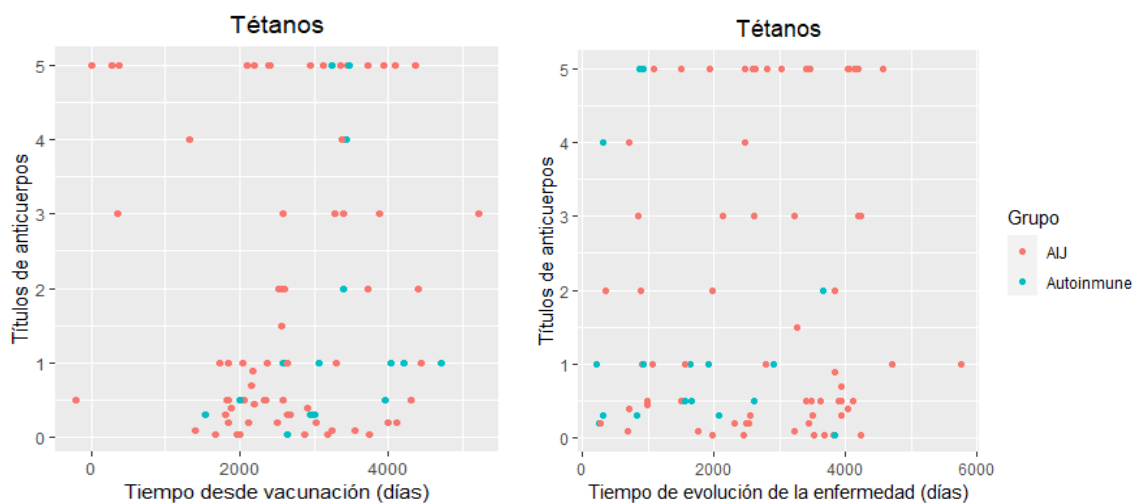


Gráfico 19 Títulos de anticuerpos según tiempo desde la vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad

c Influencia del diagnóstico de uveítis en los títulos de anticuerpos de pacientes con AIJ

Se ha estudiado la diferencia de títulos de anticuerpos según la presencia o no de uveítis. Su resultado se muestra en la tabla Tabla 7.33 y Gráfico 20.

Se aprecia una mayor valor de tendencia central en el grupo sin uveítis, pero ni la distribución de los títulos de anticuerpos ni la mediana del grupo Uveítis son significativamente distintas a las del el grupo No Uveítis.

Tabla 7.33 Títulos de anticuerpos anti tétanos en pacientes con y sin uveítis

	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
No uveítis	0.50 [0,10-1,00]	0.970 (0.13,1.49)	AD UMW	0.216 0.210
Uveítis	1.00 [0,35-4,50]	0.446 (0.66,1.42)		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

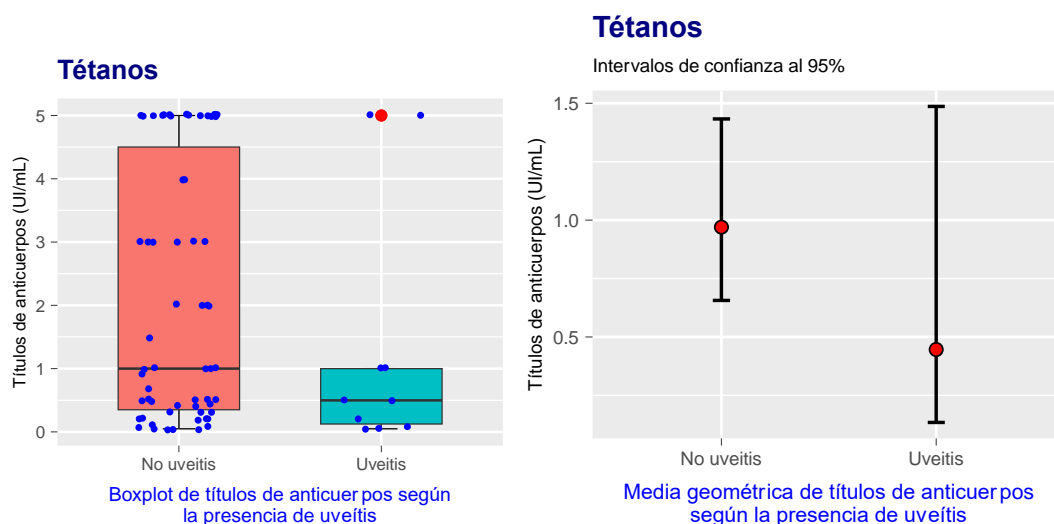


Gráfico 20 Diagrama de cajas y GMT, IC 95% de títulos de anticuerpos en tétanos según presencia de uveítis.

d Influencia tratamiento recibido

Se ha evaluado el efecto de la exposición a diferentes tratamientos en los títulos de anticuerpos (TitAc) frente a tétanos en los pacientes con AIJ .

Para ello se ha considerado el tiempo total de exposición acumulado a lo largo de la enfermedad a cualquier tratamiento, el tiempo de exposición a cada fármaco concreto, haber o no recibido un determinado fármaco independientemente de la duración y haber recibido de forma combinada anti-TNF y metotrexato.

d.i Tiempo total de exposición

Tabla 7.34 Coeficiente correlación TitAc y tiempo exposición al tratamiento en tétanos

Tétanos. Coeficiente correlación TitAc y tiempo exposición al tratamiento		
	Coeficiente correlación, IC 95%	p-valor
Global	0.13 (-0.10,0.33)	0.270
AIJ	0.15 (-0.01,0.38)	0.247
Autoimmune	-0.21 (-0.66,0.36)	0.474

Existe una baja correlación entre el título de anticuerpos anti-tétanos y el tiempo total de exposición al tratamiento. El único caso en que siendo pequeña tiene un correlación negativa es en el caso de los pacientes con EAS. En ningún caso se alcanza la significación estadística. Estos resultados pueden verse en la Tabla 7.34 y Gráfico 21.

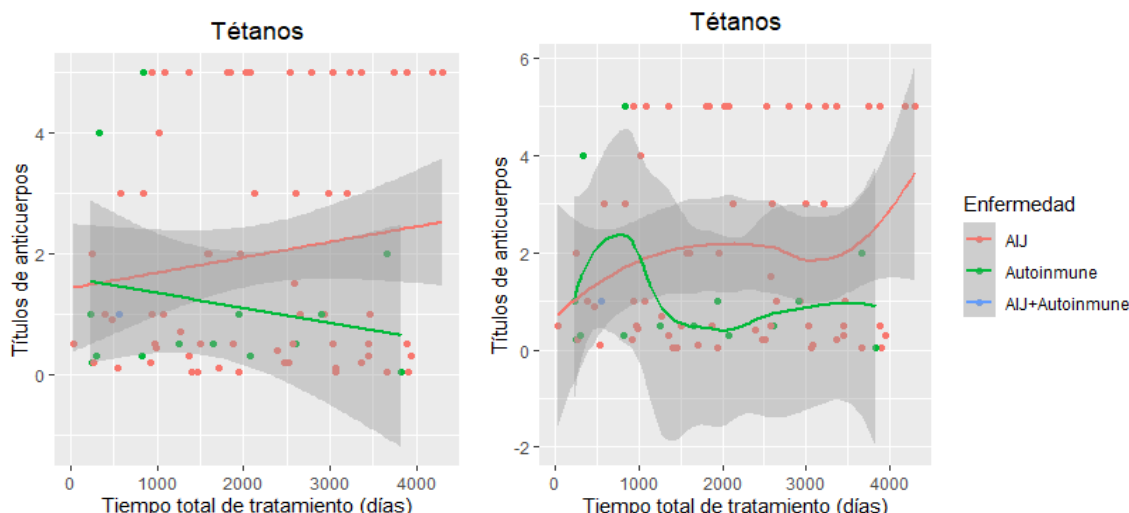


Gráfico 21 Recta de regresión y curva suavizada de LOASS

d.ii. Tipo de tratamiento recibido desde el diagnóstico:

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas según el tipo de tratamiento recibido, ni tampoco al comparar periodos cortos de exposición con periodos largos. Tampoco la asociación de metotrexato y anti-TNF muestra diferencias respecto a recibir solo metotrexato. (Ver Tabla 7.35, Tabla 7.36, Tabla 7.37 y Gráfico 22)

Tabla 7.35 Títulos de anticuerpos según tipo de tratamiento recibido

Tétanos. Títulos de anticuerpos según tipo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	1.50 [0.20-3.00]	0.871 (0.357,2.123)	1.00 [0.30-5.00]	0.881 (0.587,1.320)	AD UMW	0.953 0.844
Biológico	1.00 [0.30-3.00]	0.826 (0.501,1.361)	1.00 [0.45-5.00]	0.944 (0.547,1.628)	AD UMW	0.800 0.604
Anti-TNF	1.00 [0.30-4.00]	0.925 (0.583,1.466)	0.75 [0.25-5.00]	0.812 (0.441,1.496)	AD UMW	0.856 0.840
FAME	1.50 [1.00-4.00]	1.254 (0.463,3.392)	1.00 [0.30-5.00]	0.829 (0.559,1.230)	AD UMW	0.464 0.537

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.36 Títulos de anticuerpos según tiempo de tratamiento recibido

Tétanos. Títulos de anticuerpos según tiempo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	Menor de 6 meses		Mayor de 6 meses		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	0.95 [0.40-3.00]	0.892 (0.483,1.647)	1.00 [0.30,5.00]	0.872 (0.553,1.377)	AD UMW	0.857 0.861
Biológico	1.00 [0.30-3.00]	0.842 (0.525,1.349)	1.00 [0.30-5.00]	0.931 (0.517,1.677)	AD UMW	0.912 0.668
Anti-TNF	1.00 [0.20-5.00]	0.949 (0.618,1.458)	1.00 [0.40-3.00]	0.755 (0.377,1.512)	AD UMW	0.674 0.685
FAME	1.00 [0.50-3.50]	1.075 (0.468,2.470)	1.00 [0.20-5.00]	0.843 (0.561,1.268)	AD UMW	0.602 0.780

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.37 Títulos de anticuerpos según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF

Tétanos. Títulos de anticuerpos según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF					
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p	
Metotrexato	1.00 [0.30-3.00]	0.875 (0.513,1.492)	AD	0.736	
Mtx + Anti-TNF	0.50 [0.20-5.00]	0.729 (0.333,1.597)	UMW	0.833	

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

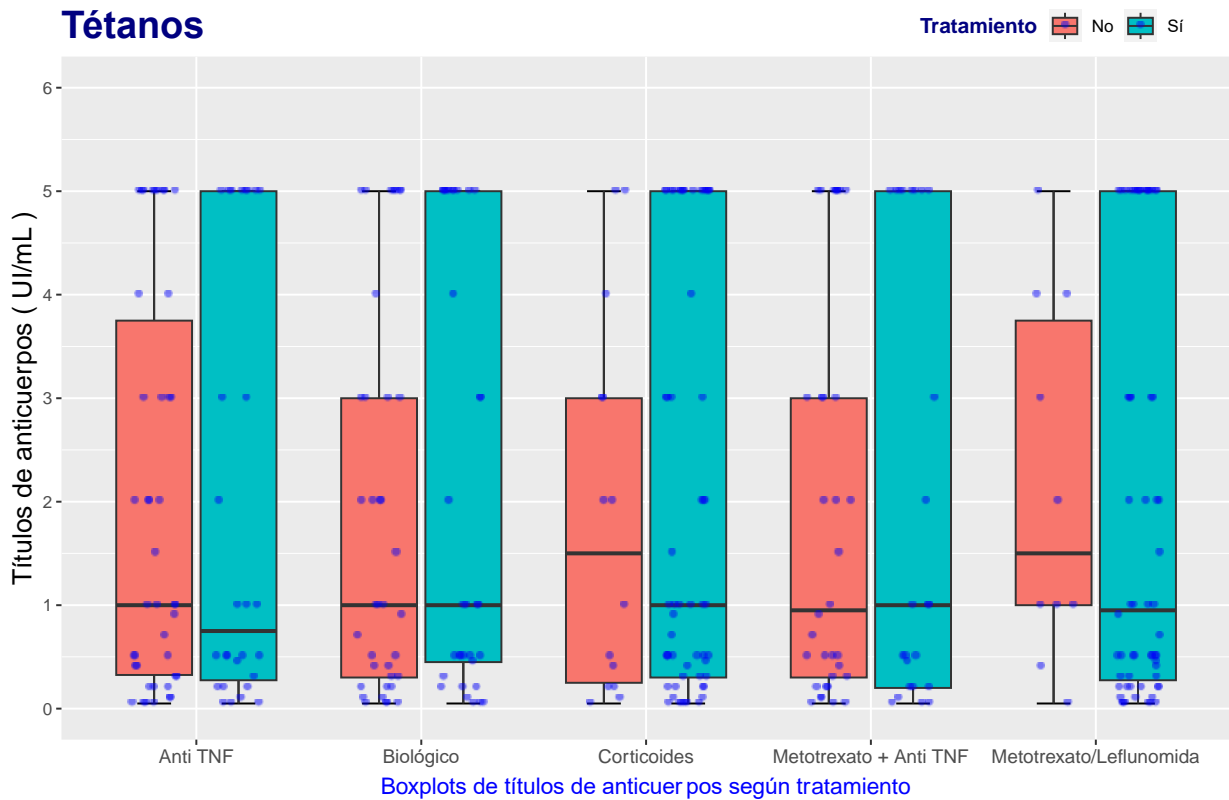


Gráfico 22 Diagrama de cajas para los títulos de anticuerpos anti tétanos según haber llevado o no diferentes tipos de tratamiento.

d.iii Tipo de tratamiento recibido en el momento de la extracción analítica:

También se ha evaluado el efecto sobre los títulos de anticuerpos que tiene estar recibiendo tratamiento en el momento de la extracción analítica sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas entre recibir o no ninguno de los fármacos. Las diferencias en la mediana y GMT de TitAC entre metotrexato solo y asociado con anti-TNF tampoco alcanzan la significación estadística (Ver Tabla 7.38 y Tabla 7.39).

Tabla 7.38 Títulos de anticuerpos anti tétanos según tratamiento en el momento de la extracción

Tétanos. Títulos de anticuerpos según tratamiento en el momento de la analítica.						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	1.00 [0.35-4.00]	0.908 (0.623,1.324)	1.00 [0.10-5.00]	0.652 (0.137,3.105)	AD UMW	0.590 0.682
Biológico	1.00 [0.30-3.00]	0.876 (0.544,1.402)	1.00 [0.30-5.00]	0.883 (0.48,1.626)	AD UMW	0.909 0.899
Anti-TNF	1.00 [0.40-4.00]	0.950 (0.629,1.434)	0.50 [0.20-5.00]	0.699 (0.315,1.553)	AD UMW	0.605 0.535
FAME	1.00 [0.30-3.00]	0.811 (0.457,1.440)	1.00 [0.38-5.00]	0.935 (0.579,1.509)	AD UMW	0.882 0.606
Cualquier tratamiento	1.25 [0.35-3.50]	0.894 (0.459,1.740)	1.00 [0.30-5.00]	0.871 (0.560,1.355)	AD UMW	0.886 0.971

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.39 Títulos de anticuerpos según estar recibiendo metotrexato o MTX+anti-TNF en el momento de la extracción

Tétanos. Títulos de anticuerpos según estar recibiendo metotrexato o MTX+anti-TNF en el momento de la extracción				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Metotrexato (n=27)	1.00 [0.30-5.00]	0.998 (0.55,1.81)	AD UMW	0.926 0.745
Mtx + Anti-TNF (n=12)	0.75 [0.32-5.00]	0.802 (0.29,2.22)		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

e Momento del diagnóstico respecto la vacunación de tétanos

No se ha encontrado, en este caso tampoco, que los niños que finalicen la pauta vacunal (5^o dosis tétanos) tras el diagnóstico de AIJ presenten un título de anticuerpos diferente aquellos que se diagnosticaron más tarde y que, por lo tanto, pudieron completar la pauta vacunal antes del mismo (Tabla 7.40, Tabla 7.41 y Tabla 7.42).

Pacientes con diagnóstico antes de la vacunación completa: 39.

Pacientes con diagnóstico posterior a la vacunación: 28.

Tabla 7.40 Características basales grupos según diagnóstico antes o después de la vacunación.

Tétanos. Características basales grupos según diagnóstico antes o después de la vacunación.				
	Edad Mediana, RIC	Sexo	Tvac Mediana, RIC	Tevol Mediana, RIC
Diagnóstico anterior	13.00 [11.00-15.00]	M 20 H 19	5.90 [5.05-7.66]	10.03 [7.04-11.18]
Diagnóstico posterior	14.00 [12.00-15.25]	M 15 H 19	8.57 [6.88-10.77]	4.40 [2.46-7.05]

M: mujer, H: hombre, Tvac: Tiempo desde vacunación (años), Tevol: Tiempo de evolución (años)

Tabla 7.41 Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados antes o después del diagnóstico.

Tétanos. Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados antes o después del diagnóstico.				
	Mediana, RIC	GMT, IC 95%	Test	p
Diagnóstico anterior	0.90 [0.30-5.00]	0.800 (0.478,1.339)	AD UMW	0.684 0.552
Diagnóstico posterior	1.00 [0.45-4.00]	1.064 (0.624,1.816)		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.42 Tétanos. Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados antes o después del diagnóstico estratificado por anti-TNF.

Tétanos. Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados antes o después del diagnóstico estratificado por anti-TNF.				
		Mediana, RIC	GMT, IC 95%	p-valor
Anti-TNF Sí	Dx antes	1.70 [0.30-3.00]	0.68 (0.26,1.79)	0.855
	Dx después	1.00 [0.20-5.00]	0.94 (0.39,2.28)	
Anti-TNF No	Dx antes	0.95 [0.30-5.00]	0.86 (0.42,1.66)	0.642
	Dx después	2.00 [0.50-3.00]	1.22 (0.57,2.64)	

Test utilizado en ambos casos: Test de Anderson-Darling

f Influencia de la presencia de actividad inflamatoria de la enfermedad en el momento de la extracción analítica.

Tabla 7.43 Diferencias en títulos de anticuerpos según actividad en AIJ. Vacuna: Tétanos

Diferencias en títulos de anticuerpos según actividad en AIJ. Vacuna: Tétanos				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Enfermedad inactiva	0.50 [0.20-2.00]	0.455 (0.205,1.010)	AD UMW	0.177 0.126
Enfermedad activa	2.00 [0.20-5.00]	0.987 (0.504,1.934)		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Las presencia de actividad inflamatoria no se relaciona de forma negativa con los títulos de anticuerpos. Se observa una diferencia GMT en el sentido contrario, pero las diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 7.43).

7.4.3.- Hib

I Características basales de los grupos de estudio para la vacuna Hib.

Tabla 7.44 Valores basales de los sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos anti Hib

Valores basales de los sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos anti Hib			
	SANOS n=15	AIJ n=46	EAS n=12
Edad	11.4 (0.49 SD)	12.72 (0.31 SD)	13.83 (0.61 SD)
Sexo	M 7 (46.7%) H 8 (53.3%)	M 30 (65.2%) H 16 (34.8%)	M 10 (83.3%) H 2 (16.7%)
Tiempo desde vacunación (años)	10.38 (0.50 SD)	11.80 (0.31 DS)	12.93 (0.59 SD)
Tiempo desde diagnóstico (años)	NA	7.94	3.60

M: mujer, H: hombre

En la tabla Tabla 7.44 se indican las características basales para los grupos sanos, AIJ y EAS de aquellos sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos frente a Hib.

En este caso, se mantiene la diferencia de edad similar al grupo global. Se invierte la proporción hombres/mujeres en el grupo Sanos y se mantiene similar en los otros dos grupos.

El tiempo desde la vacunación es mayor en el grupo de niños con enfermedades autoinmunes, así como la edad. El tiempo de evolución de la enfermedad es menor en los niños con AIJ que en el grupo EAS.

Se muestra en

Tabla 7.45 y

Gráfico 23 un recordatorio de los resultados del grupo AIJ vs EAS.

Tabla 7.45 Títulos de anticuerpos según grupo de enfermos

Títulos de anticuerpos según grupo de enfermos. Vacuna: Hib (n=58)					
AIJ n=46		EAS n=12		Test	p
Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
0.50 [0.20-1.00]	0.69 (0.33,3.16)	0.95 [0.29-2.09]	0.87 (0.28,2.09)	AD UMW	0.791 0.969

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

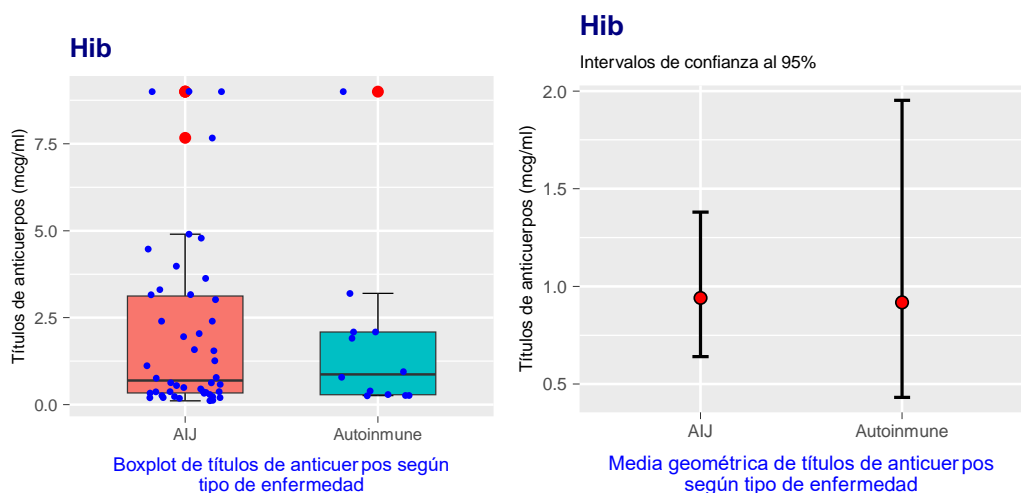


Gráfico 23 Diagrama de cajas y GMT con IC 95% para la vacuna tétanos AIJ vs EAS

II Análisis de las variables potencialmente influyentes en los grupos AIJ y EAS: análisis bivalente.

a Diferencias por sexos.

Se ha estudiado la influencia de la variable sexo en los títulos de anticuerpos en los diferentes grupos de estudio AIJ y EAS. Se proporcionan los valores de media geométrica y mediana en las tablas Tabla 7.46 y Tabla 7.47

No se han detectado diferencias en la distribución de las muestras ni en los valores promedio estadísticamente significativas.

En el grupo EAS se observa una tendencia a mayores valores de la variable TitAc en el grupo de sexo femenino siendo inversa la relación en el grupo de AIJ. Cabe destacar el reducido número de pacientes en el grupo masculino con EAS.

Si comparamos los grupos femenino AIJ y autoinmune, se observan valores más elevados en este segundo grupo.

Artritis idiopática juvenil

Tabla 7.46 Diferencias en títulos anti Hib de anticuerpos según sexo en AIJ.

Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en AIJ. Vacuna: Hib				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	0.70 [0.33- 2.40]	0.856 (0.537,1.364)	AD UMW	0.807 0.511
Masculino	0.71 [0.37- 2.40]	1.123 (0.534,2.362)		
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

Enfermedad autoinmune

Tabla 7.47 Diferencias en títulos de anticuerpos anti Hib según sexo en EAS

Tabla Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en EAS. Vacuna: Hib				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	1.91 [0.26- 2.09]	0.949 (0.395,2.279)	AD UMW	1.000 1.000
Masculino	1.19 [0.20- 2.09]	0.779 (0.000,2.191)		
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

b Influencia de la variable tiempo desde vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad: Correlación

En el grupo AIJ, la variable TitAc está prácticamente incorrelada con el tiempo transcurrido desde la vacunación ($r=0.087$), situación muy similar a la de la correlación con la edad ($r=0.086$), y presenta correlación de escasa magnitud con el tiempo de evolución de la enfermedad ($r=0.119$). Las correlaciones parciales muestran resultados similares una vez eliminado el efecto de las restantes variables: ($r=0.013$) y ($r=-0.08$), respectivamente para tiempo desde vacunación y edad, y se muestra una ausencia de correlación con la edad ($r=0.089$).

En el grupo EAS se observa un comportamiento distinto: la correlación de TitAc con el tiempo transcurrido desde la vacunación es negativa y de pequeña-moderada intensidad ($r=-0.23$), al igual que con el tiempo de evolución de la enfermedad ($r=-0.36$) y la edad ($r=-0.34$). Al eliminar el efecto de las restantes variables mediante el cálculo de las correlaciones parciales, las correlaciones anteriores pasan a ser ($r=0.75$), ($r=-0.50$) y ($r=-0.77$), respectivamente, mostrando una correlación negativa de moderada-alta intensidad con la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Debe tenerse presente que el reducido tamaño muestral de grupo EAS reduce la confiabilidad de estos resultados. La relación entre los títulos de anticuerpos y tiempo desde la vacunación y desde el diagnóstico se muestran en el gráfico Gráfico 24. Cada punto representa un sujeto y su valor de la variable TitAC.

Gráfico representativo de los títulos de anticuerpos según el tiempo desde la vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad



Gráfico 24. Títulos de anticuerpos según tiempo desde la vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad.

c Influencia del diagnóstico de uveítis en los títulos de anticuerpos de pacientes con AIJ

Títulos de anticuerpos

Se ha evaluado la existencia de diferencias en los títulos de anticuerpos entre los pacientes con y sin uveítis. Como queda reflejado en la Tabla 7.48 y Gráfico 25 existe una tendencia a un mayor título en los pacientes sin uveítis. Sin embargo, estas diferencias no alcanzan la significación estadística.

Tabla 7.48 Títulos de anticuerpos anti difteria en pacientes con y sin uveítis

	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
No uveítis	0.78 [0.33-3.16]	1.024 (0.67,1.56)	AD	0.29
Uveítis	0.36 [0.31-1.08]	0.528 (0.20,1.40)	UMW	0.23

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

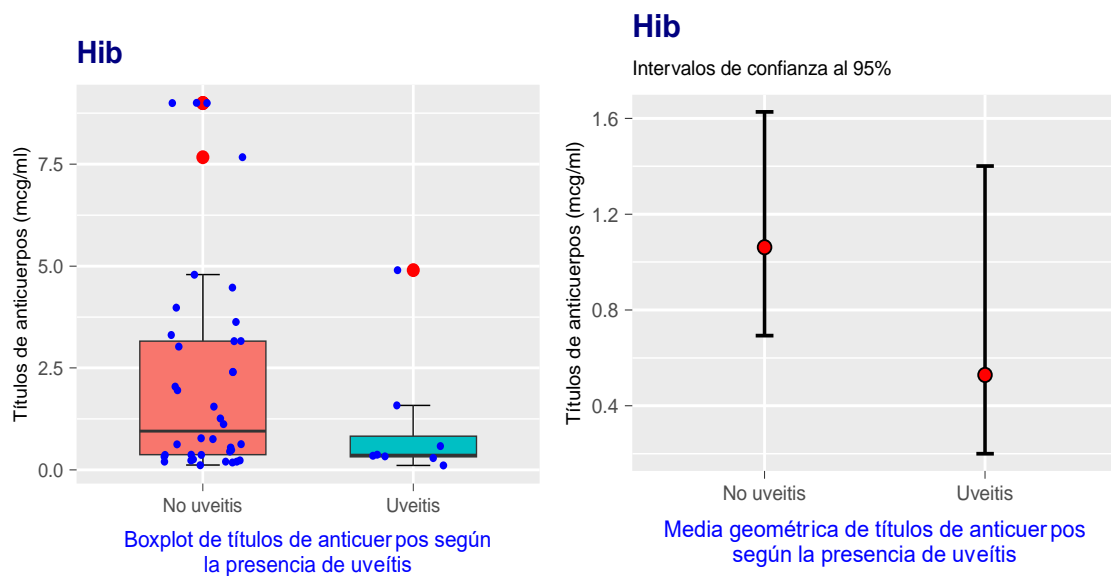


Gráfico 25 Diagrama de cajas y GMT, IC 95% de títulos de anticuerpos en tétanos según presencia de uveítis.

d Influencia tratamiento recibido

Se ha evaluado el efecto de la exposición a diferentes tratamientos en los títulos de anticuerpos frente a Hib en los pacientes con AIJ.

Para ello se ha considerado el tiempo total de exposición acumulado a lo largo de la enfermedad a cualquier tratamiento, el tiempo de exposición a cada fármaco concreto,

haber recibido o no un determinado fármaco independientemente de la duración y haber recibido de forma combinada anti-TNF y metotrexato.

d.i .Tiempo total de exposición

Se ha analizado la posible relación de dependencia entre los títulos de anticuerpos y el tiempo total de tratamiento al que han estado expuestos los pacientes.

Las correlaciones muestrales son en todos los casos muy débiles sin alcanzar significación estadística (Tabla 7.49).

Tabla 7.49 Coeficiente correlación TitAc y tiempo exposición al tratamiento

Hib. Coeficiente correlación TitAc y tiempo exposición al tratamiento		
	Coeficiente correlación, IC 95%	p-valor
Global	0.03 (-0.24,0.30)	0.824
AIJ	0.09 (-0.21,0.37)	0.219
Autoinmune	-0.37 (-0.83,0.39)	0.593

El tiempo de exposición al tratamiento y los títulos de anticuerpos anti HIB se encuentra prácticamente incorreladas. Destaca únicamente una correlación de baja magnitud y negativa en el grupo autoinmune que tampoco alcanza la significación estadística.

En el Gráfico 26 se muestra al recta de regresión y curva suavizada de regresión entre títulos de anticuerpo y tiempos de tratamiento.

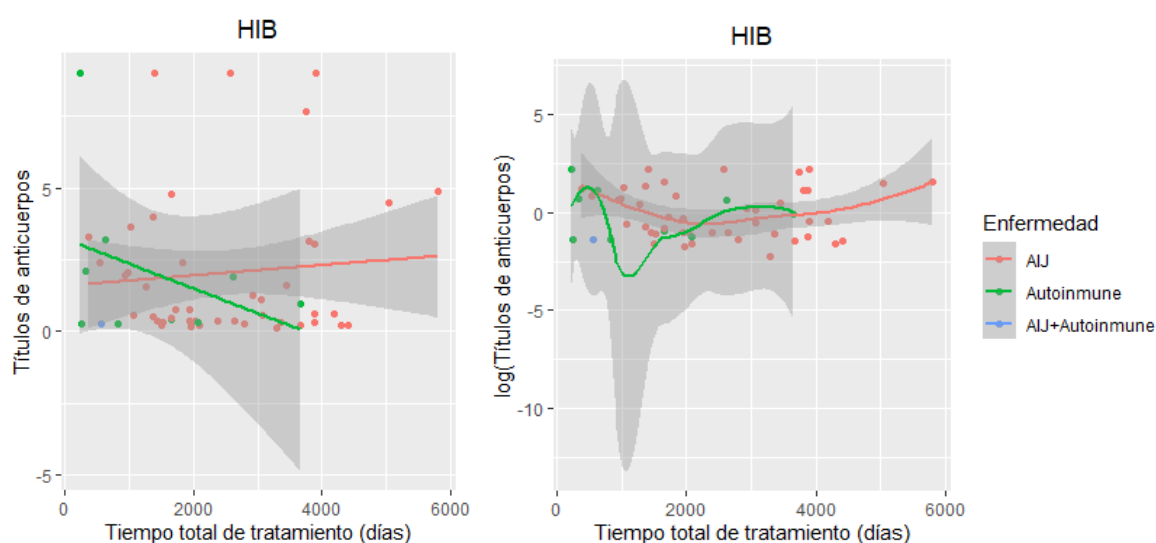


Gráfico 26 Recta de regresión y curva suavizada de LOAS

Para este gráfico se consideraron los pacientes inicialmente diagnosticados de AIJ y posteriormente EAS como un grupo independiente.

d.ii Tipo de tratamiento recibido desde el diagnóstico

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas según haber recibido un tipo concreto de tratamiento u otro, ni tampoco al comparar periodos cortos de exposición con periodos largos. Tampoco la asociación de metotrexato y anti-TNF muestra diferencias respecto a recibir solo metotrexato.

Aunque no haya diferencias con significación estadística, se aprecia una tendencia a un mayor valor promedio en los niños que no han recibido anti-TNF, en aquellos que lo han recibido menos tiempo (menos de 6 meses) y en los que no han llevado anti-TNF asociado a metotrexato. Esta diferencia se describe también en el caso de haber recibido otros biológicos.

No ha sido posible comparar metotrexato+anti-TNF con anti-TNF solo porque había un único paciente en este grupo.

Estos resultados se presentan en las Tabla 7.50, Tabla 7.51, Tabla 7.52 y Gráfico 27.

Tabla 7.50 Títulos de anticuerpos según tipo de tratamiento recibido

Hib. Títulos de anticuerpos según tipo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	2.40 [0.12-3.16]	0.970 (0.011,87.828)	0.63 [0.33-3.09]	0.912 (0.618,1.344)	AD UMW	0.541 1.000
Biológico	1.26 [0.45-3.16]	1.230 (0.641,2.358)	0.56 [0.26-3.02]	0.774 (0.477,1.257)	AD UMW	0.303 0.210
Anti-TNF	1.19 [0.37-3.31]	1.114 (0.627,1.978)	0.58 [0.29-2.04]	0.770 (0.452,1.312)	AD UMW	0.534 0.321
FAME	1.85 [0.34-3.40]	0.933 (0.071,12.18)	0.63 [0.33-3.02]	0.914 (0.616,1.355)	AD UMW	0.775 0.940

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.51 Títulos de anticuerpos según tiempo de tratamiento recibido

Hib. Títulos de anticuerpos según tiempo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	Menor de 6 meses		Mayor de 6 meses		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	0.60 [0.24-2.78]	0.706 (0.239,2.084)	0.63 [0.33-3.16]	0.965 (0.633,1.472)	F-test T-test	0.764 0.562
Biológico	1.26 [0.37-3.16]	1.164 (0.636,2.129)	0.56 [0.26-3.09]	0.778 (0.467,1.295)	AD UMW	0.725 0.567
Anti-TNF	1.12 [0.33-3.16]	1.000 (0.584,1.714)	0.60 [0.33-3.02]	0.827 (0.464,1.473)	AD UMW	0.856 0.685
FAME	1.85 [0.34-3.40]	0.933 (0.071,12.175)	0.63 [0.33-3.02]	0.914 (0.616,1.355)	AD UMW	0.775 0.939

*F-test: Test de Fisher, T-test: Test T-Student, AD: Test de Anderson-Darling
UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor*

Tabla 7.52 Títulos de anticuerpos según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF

Hib. Títulos de anticuerpos según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Metotrexato	1.26 [0.37-3.31]	1.193 (0.657,2.167)	AD	0.702
Mtx + Anti-TNF	0.63 [0.33-3.02]	0.859 (0.471,1.568)	UMW	0.440

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

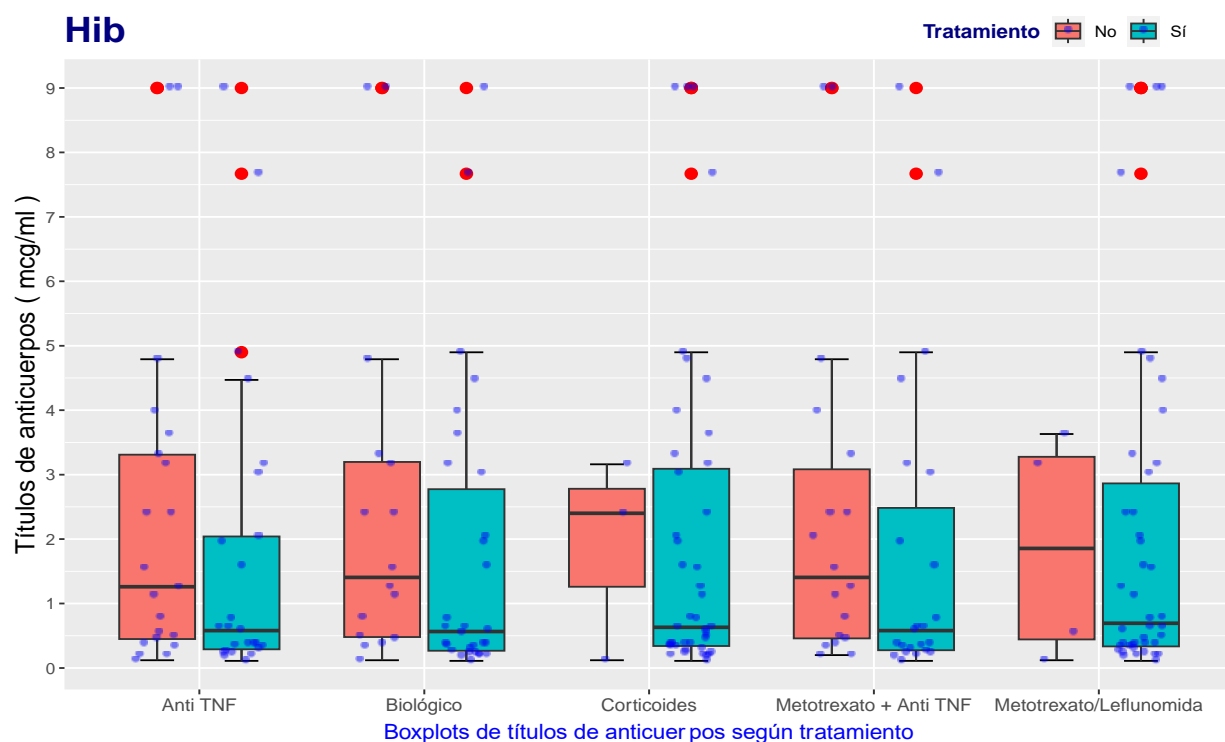


Gráfico 27. Diagrama de cajas para los títulos de anticuerpos anti Hib según haber llevado o no diferentes tipos de tratamiento

Tabla 7.53 Títulos de anticuerpos según tratamiento en el momento de la analítica

Hib. Títulos de anticuerpos según tratamiento en el momento de la analítica.						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	2.13 [0.31-3.16]	0.963 (0.625,1.481)	0.58 [0.37-0.78]	0.687 (0.29,1.625)	AD UMW	0.456 0.834
Biológico	1.79 [0.45-3.63]	1.421 (0.379,1.018)	0.37 [0.23-1.58]	0.621 (0.379,1.018)	AD UMW	0.035* 0.028*
Anti-TNF	0.78 [0.29-3.16]	0.968 (0.604,1.552)	0.60 [0.37-1.95]	0.802 (0.394,1.631)	AD UMW	0.746 0.843
FAME	1.05 [0.33-3.16]	1.001 (0.499,2.032)	0.63 [0.33-2.04]	0.863 (0.54,1.379)	AD UMW	0.779 0.726
Cualquier tratamiento	2.40 [0.45-3.31]	1.410 (0.622,3.207)	0.60 [0.26-2.04]	0.776 (0.502,1.198)	AD UMW	0.246 0.161

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

d.iii. Tipo de tratamiento recibido en el momento de la extracción analítica:

Se ha evaluado si el tratamiento recibido en el momento de la extracción analítica podía influir en la variable TitAc.

Aunque si evalúa de forma global existe un mayor valor promedio en los casos en los que no se está recibiendo ningún fármaco, es en el caso de los fármacos biológicos en el que esta diferencia alcanza una significación estadística. De tal forma que tanto la distribución de la variable TitAc como la media en el grupo sin tratamiento biológico es significativamente distinta y mayor que en el grupo con tratamiento biológico (Tabla 7.53 y Tabla 7.54) .

Tabla 7.54 Títulos de anticuerpos según estar recibiendo metotrexato o MTX+anti-TNF en el momento de la extracción

Hib. Títulos de anticuerpos según estar recibiendo metotrexato o MTX+anti-TNF en el momento de la extracción				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Metotrexato	0.71 [0.23-3.02]	0.813 (0.418,1.582)	AD	0.231
Mtx + Anti-TNF	0.70 [0.37-1.95]	1.044 (0.474,2.301)	UMW	0.416

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

e Momento del diagnóstico respecto la vacunación de Hib

Se ha evaluado si haber sido diagnosticado antes de finalizar la pauta vacunal completa de Hib podía influir en los títulos de anticuerpos. Solo se han identificado tres sujetos diagnosticados antes de haber completado la vacunación, puesto que finaliza en el periodo de lactante. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas (Ver Tabla 7.55, Tabla 7.56 y Tabla 7.57).

Tabla 7.55 Características basales grupos según diagnóstico antes o después de la vacunación de Hib.

Hib. Características basales grupos según diagnóstico antes o después de la vacunación.				
	Edad Media	Sexo	Tvac Media	Tevol Media
Diagnóstico anterior n=3	10.67	M 1 H 2	9.5	10.2
Diagnóstico posterior n=43	12.91	M 29 H 14	12.0	7.8

M: mujer, H: hombre, Tvac: Tiempo desde vacunación (años), Tevol: Tiempo de evolución (años)

Tabla 7.56 Títulos de anticuerpos según haber recibido la pauta completa de vacunación antes o después del diagnóstico

Hib. Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados (pauta completa) antes o después del diagnóstico.				
	Mediana, RIC	GMT, IC 95%	Test	p
Diagnóstico anterior	1.55 [0.23-3.16]	1.041 (0.036,30.123)	AD UMW	0.960 1.000
Diagnóstico posterior	0.63 [0.33-3.16]	0.951 (0.641,1.410)		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.57 Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados antes o después del diagnóstico estratificado por anti-TNF

Hib. Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados antes o después del diagnóstico estratificado por anti-TNF.				
		Mediana, RIC	GMT, IC 95%	p-valor
Anti-TNF Sí	Dx antes	1.70 [0.23-3.16]	0.85 (0.10,NC)	0.855
	Dx después	0.58 [0.29-2.04]	0.76 (0.43,1.33)	
Anti-TNF No	Dx antes	1.55	NA	0.642
	Dx después	1.26 [0.45-3.63]	1.33 (0.73,2.41)	

Test utilizado en ambos casos: Test de Anderson-Darling NC:no calculable

No es posible realizar el subestudio por el escaso tamaño de la muestra de pacientes con diagnóstico anterior a la vacunación completa.

f Actividad de la enfermedad

Tabla 7.58 Mediana y GMT de títulos de anticuerpos anti Hib en pacientes con AIJ según actividad inflamatoria de la enfermedad.

Diferencias en títulos de anticuerpos según actividad en AIJ. Vacuna: Hib				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Enfermedad inactiva	0.63 [0.35-3.16]	1.035 (0.499,2.146)	AD UMW	0.805 0.689
Enfermedad activa	0.56 [0.26-3.12]	0.868 (0.418,1.801)		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

La presencia de actividad inflamatoria no se relaciona de forma negativa con los títulos de anticuerpos. Se observa también en este caso una diferencia GMT en el sentido contrario, pero las diferencias no son estadísticamente significativas Tabla 7.58

7.4.4.- Sarampión

I Características basales de los grupos de estudio para la vacuna sarampión.

Tabla 7.59 Valores basales de los sujetos incluidos en el análisis de la vacuna del sarampión

Valores basales de los sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos anti-sarampión			
	SANOS n=39	AIJ n=64	EAS n=18
Edad	11.72 (0.24 SD)	13.55 (0.29 SD)	14.50 (0.53 SD)
Sexo	M 12 (30.8%) H 27 (69.2%)	M 33 (51.6%) H 31 (48.4%)	M 15 (83%) H 3 (16.7%)
Tiempo desde vacunación (años)	6.96 (0.28 SD)	8.63 (0.35 SD)	10.07(0.83SD)
Tiempo desde diagnóstico (años)	NA	7.17	4.24
M: mujer, H: hombre			

En la tabla se indican las características basales para los grupos sanos, AIJ y EAS de aquellos sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos frente sarampión. En este caso, se mantiene la diferencia de edad similar al grupo global. Sin embargo se equipara la proporción de hombres y mujeres en el grupo AIJ. El tiempo desde la vacunación es mayor en el grupo de niños con enfermedades autoinmunes, probablemente debido a que la edad es mayor en estos sujetos. El tiempo de evolución de la enfermedad es mayor en los niños con AIJ.

Se muestra a continuación un recordatorio de los títulos de anticuerpos para Aij y EAS de la vacuna del sarampión (

Tabla 7.60 y Gráfico 28).

Tabla 7.60 Título de anticuerpos anti-sarampión según AIJ o EAS

Títulos de anticuerpos según grupo de enfermos. Vacuna: Sarampión (n=82)					
AIJ n=64		EAS n=18		Test	p
Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
73.40 [31.30-184.00]	67.77 (49.91,92.02)	99.00 [41.70-110.63]	81.47 (44.95,147.67)	AD UMW	0.936 0.608

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

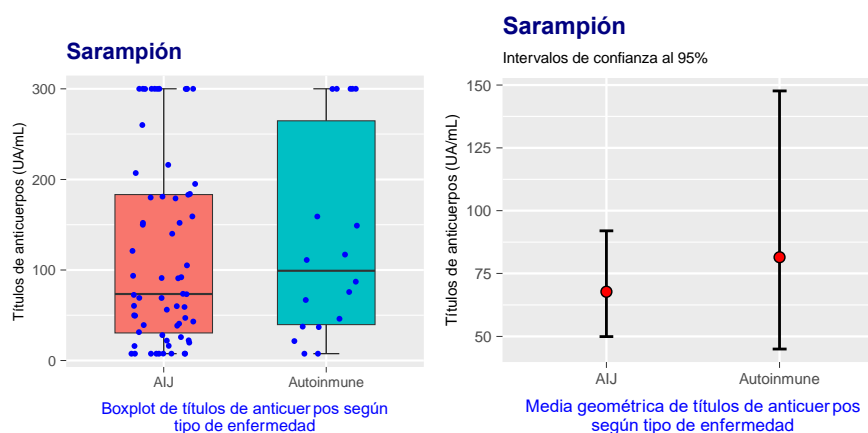


Gráfico 28 Diagrama de cajas y GMT de títulos de anticuerpos anti- sarampión.

II . Análisis de las variables potencialmente influyentes en los grupos AIJ y EAS: análisis bivariente.

a Diferencias por sexos

Se ha estudio la influencia de la variable sexo entre los grupos de estudio AIJ y EAS, mediante el cálculo y comparación de la media geométrica , mediana y distribución de las muestras sin encontrar diferencias de estadísticamente significativas en ninguno de los grupos. De manera descriptiva se observan valores algo mayores en mujeres en el grupo AIJ y menores en el grupo EAS de sexo masculino.

Los resultados se reflejan en las tablas Tabla 7.61 y Tabla 7.62

Artritis idiopática juvenil

Tabla 7.61 Diferencias en títulos de anticuerpos anti-sarampión según sexo en AIJ.

Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en AIJ. Vacuna: Sarampión				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	91.10 [31.30-260.00]	69.951 (43.463,112.549)	AD	0.477
Masculino	69.10 [28.00-159.00]	65.516 (43.656,98,328)	UMW	0.598
<i>AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor</i>				

Enfermedad autoinmune

Tabla 7.62 Diferencias en títulos de anticuerpos anti-sarampión según sexo en EAS.

Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en EAS. Vacuna: Sarampión				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	87.00 [36.80-159.00]	73.529 (36.520,148.043)	AD	0.580
Masculino	111.00 [75.60-300.00]	136.036 (23.241,796.266)	UMW	0.549
<i>AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor</i>				

b Influencia de la variable tiempo desde vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad . Correlación

En el grupo AIJ, la variable TitAc presenta una correlación débil y negativa con el tiempo desde la vacunación ($r=-0.15$). Se encuentra prácticamente incorrelada con el tiempo de evolución de la enfermedad ($r=0.05$) y la correlación con la edad es positiva aunque débil ($r=0.14$).

Las correlaciones parciales muestran un aumento del grado de la correlación negativa con el tiempo desde la vacunación ($r=-0.33$), una mayor correlación positiva con la edad ($r=0.33$) y se mantiene prácticamente incorrelada con el tiempo de evolución ($r=0.00$).

En el grupo Autoinmune la correlación de TitAc con el tiempo transcurrido desde la vacunación es negativa y débil ($r=0.24$) al igual que la correlación parcial ($r=-0.13$). Las correlaciones con el tiempo desde el diagnóstico y con la edad son negativas y de escasa intensidad: ($r=-0.144$) y ($r=-0.16$), respectivamente. Tras calcular el coeficiente de correlación parcial las variables se muestran prácticamente incorreladas, siendo ($r=-0.04$) y ($r=-0.019$) respectivamente.

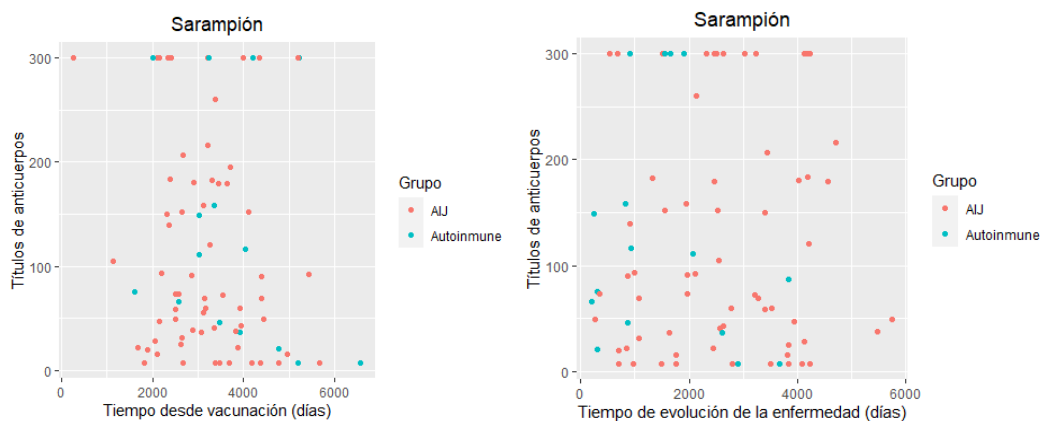


Gráfico 29 Títulos de anticuerpos anti-sarampión según tiempo desde la vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad.

c Influencia del diagnóstico de uveítis en los títulos de anticuerpos de pacientes con AIJ

Desde el punto de vista descriptivo, tal y como queda reflejado en la Tabla 7.63 y Gráfico 30 no se detectan diferencias ni clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas entre ambos grupos. Hay que tener en cuenta el reducido tamaño del grupo con AIJ y uveítis.

Títulos de anticuerpos:

Tabla 7.63 Títulos de anticuerpos anti sarampión en pacientes con y sin uveítis

	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
No uveítis	73.60 [25.70-183.00]	66.190 (46.98,93.25)	AD	0.66
Uveítis	66.15 [38.40-207.00]	75.760 (37.11,154.68)	UMW	0.93

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

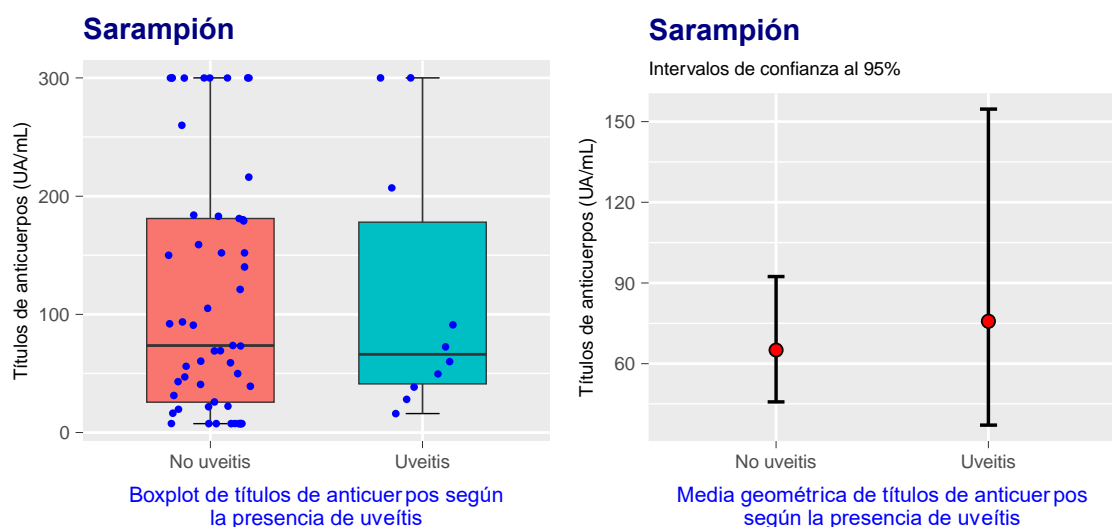


Gráfico 30. Diagrama de cajas y GMT, IC 95% de títulos de anticuerpos anti-sarampión.

d Influencia tratamiento recibido

Se ha evaluado el efecto de la exposición a diferentes tratamientos en los títulos de anticuerpos frente a sarampión en los pacientes con AIJ.

Para ello se ha considerado el tiempo total de exposición acumulado a lo largo de la enfermedad a cualquier tratamiento, el tiempo de exposición a cada fármaco concreto, haber o no recibido un determinado fármaco independientemente de la duración y haber recibido de forma combinada anti-TNF y metotrexato.

d.i. Tiempo total de exposición:

Se observa una correlación muy débil entre el tiempos de exposición al tratamiento que no alcanza diferencias estadísticamente significativas.. Estos resultados pueden verse en la Tabla 7.64 y Gráfico 31. Se muestra la recta de regresión por subgrupos AIJ y EAS.

Tabla 7.64 Coeficiente correlación entre títulos de anticuerpos y tiempo exposición al tratamiento en vacuna del sarampión.

Sarampión. Coeficiente correlación TitAc y tiempo exposición al tratamiento		
	Coeficiente correlación, IC 95%	p-valor
Global	0.06 (-0.17,0.29)	0.578
AIJ	0.12 (-0.13,0.37)	0.355
Autoinmune	-0.13 (-0.58,0.39)	0.664

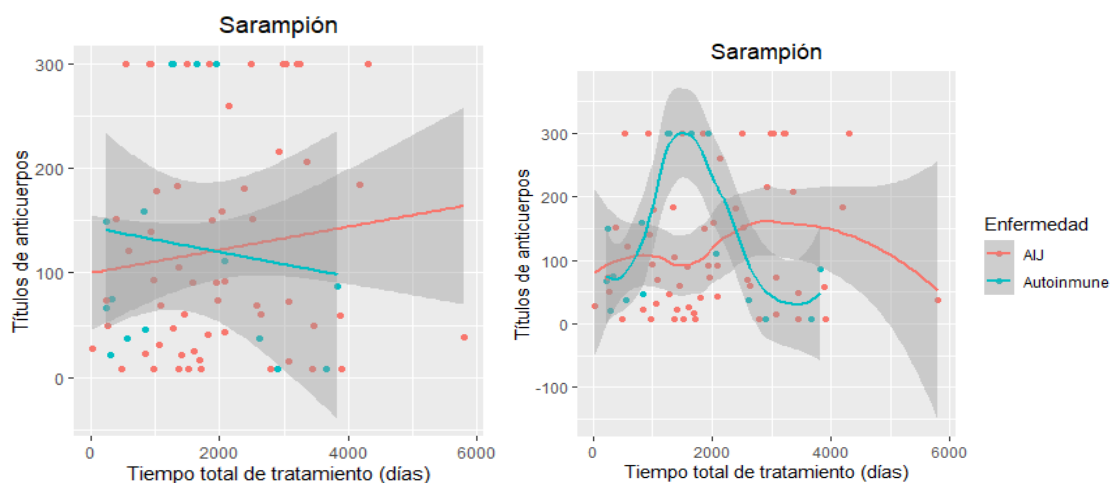


Gráfico 31 Recta de regresión y curva suavizada de LOASs del tiempo total de tratamiento

d.ii. Tipo de tratamiento recibido desde el diagnóstico:

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas según haber recibido un tipo concreto de tratamiento, ni tampoco al comparar periodos cortos (< 6 meses) de exposición con periodos largos (>6 meses) . Tampoco la asociación de metotrexato y anti-TNF muestra diferencias respecto a recibir solo metotrexato. Desde el punto de vista descriptivo cabe destacar que la administración de corticoides se relaciona con valores más bajos en los valores promedio mediana y GMT. Estos resultados pueden verse de forma más detallada en las Tablas 7.65, 7.66, 7.67 y Gráfico 32.

Tabla 7.65. Títulos de anticuerpos anti sarampión según tipo de tratamiento recibido

Sarampión. Títulos de anticuerpos según tipo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	152.00 [28.00-300.00]	89.548 (45.168,177.532)	72.40 [31.30-181.00]	63.517 (45.081,89.491)	AD UMW	0.431 0.296
Biológico	71.35 [26.85-238.00]	69.073 (44.836,106.411)	82.15 [38.40-179.00]	68.197 (43.999,105.703)	AD UMW	0.841 0.877
Anti-TNF	73.60 [28.00-260.00]	70.568 (46.781,106.449)	73.20 [40.60-152.00]	65.677 (41.686,103.476)	AD UMW	0.502 0.657
FAME	47.55 [22.20-179.00]	54.070 (23.90,122.328)	82.20 [37.60-211.50]	71.669 (51.410,99.911)	AD UMW	0.469 0.341

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.66 Títulos de anticuerpos anti sarampión según tipo y tiempo de tratamiento recibido

Sarampión. Títulos de anticuerpos según tiempo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	Menor de 6 meses		Mayor de 6 meses		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	151.00 [36.80-300.00]	89.624 (51.808,155.045)	70.75 [28.50-169.00]	60.113 (41.653,86.756)	AD UMW	0.279 0.178
Biológico	69.10 [21.80-300.00]	62.877 (40.857,96.767)	91.10 [40.60-183.00]	78.002 (51.332,118.529)	AD UMW	0.456 0.642
Anti-TNF	73.20 [25.70-216.00]	65.008 (45.557,97.024)	91.10 [49.50-159.00]	77.239 (49.887,119.588)	AD UMW	0.337 0.841
FAME	39.10 [22.20-179.00]	50.930 (24.312,106.692)	90.80 [38.40-216.00]	92.904 (52.065,102.085)	AD UMW	0.258 0.223

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.67 Títulos de anticuerpos según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF

Sarampión. Títulos de anticuerpos según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF					
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p	
Metotrexato	82.20 [23.75-300.00]	70.985 (42.821,117.675)	AD	0.229	0.977
Mtx + Anti-TNF	92.75 [54.40-171.00]	86.893 (55.917,135.031)	UMW		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

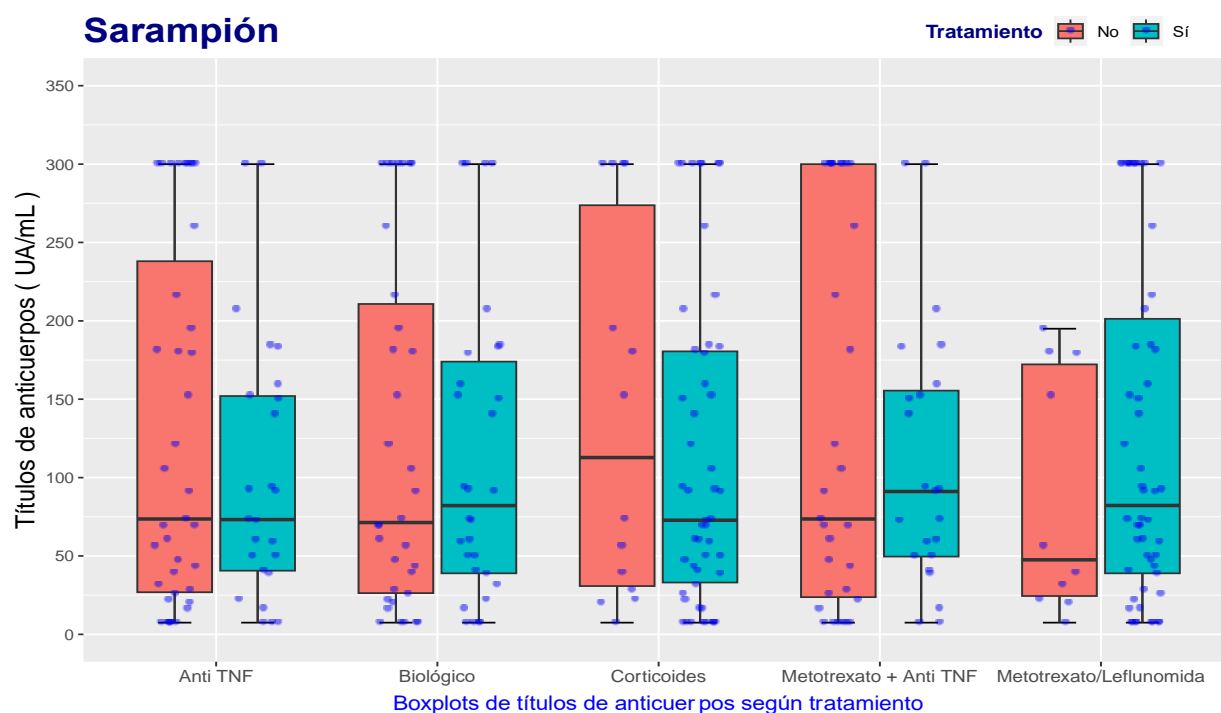


Gráfico 32 Diagrama de cajas para los títulos de anticuerpos anti sarampión según haber llevado o no diferentes tipos de tratamiento.

d.iii. Tipo de tratamiento recibido en el momento de la extracción analítica

Se ha evaluado si estar recibiendo un determinado fármaco en el momento de la realización del estudio serológico influía en los títulos de anticuerpos, sin que las diferencias halladas alcanzaran la significación estadística.

Desde el punto de vista descriptivo, los pacientes que están recibiendo un corticoide o un anti-TNF presentan valores de mediana y GMT menores que los que no.

Los niños que reciben combinación de metotrexato y anti-TNF presentan en esta muestra niveles de anticuerpos mayores que los que solo reciben metotrexato, se trata de una situación límite desde el punto de vista inferencial ya que un de los test aplicados muestra diferencia en las distribuciones, pero el otro test no encuentra las medias diferentes.

Las Tabla 7.68 y Tabla 7.69 muestran estos resultados con mayor detalle.

Tabla 7.68 Títulos de anticuerpos según tratamiento en el momento de la analítica.

Sarampión. Títulos de anticuerpos según tratamiento en el momento de la analítica.						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	90.80 [28.00-207.00]	71.123 (51.475,98.271)	49.80 [31.30-159.00]	51.112 (18.713,139.602)	AD UMW	0.560 0.380
Biológico	69.00 [19.60-195.00]	56.963 (35.883,85.185)	92.00 [49.80-184.00]	97.406 (68.389,138.735)	AD UMW	0.055 0.178
Anti-TNF	71.15 [23.95-201.00]	63.699 (44.318,91.555)	92.30 [49.80-159.00]	90.799 (56.072,147.034)	AD UMW	0.248 0.529
FAME	89.30 [35.20-300.00]	72.932 (46.018,115.58)	72.80 [28.00-300.00]	65.695 (43.412,99.419)	AD UMW	0.913 0.825
Cualquier tratamiento	113.00 [43.05-188.00]	79.940 (47.834,133.59)	70.70 [28.00-184.00]	62.964 (42.900,92.411)	AD UMW	0.682 0.433

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.69 Títulos de anticuerpos según estar recibiendo metotrexato o MTX+anti-TNF en el momento de la analítica

Sarampión. Títulos de anticuerpos según estar recibiendo metotrexato o MTX+anti-TNF en el momento de la extracción					
	Mediana RIC	GMT IC 95%		Test	p
Metotrexato	64.00 [15.90-300.00]	53.601 (30.277,94.895)		AD	0.080*
Mtx + Anti-TNF	93.50 [59.90-183.00]	109.036(68.435,173.725)		UMW	0.210

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

e Momento del diagnóstico respecto la vacunación de sarampión

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el momento de diagnóstico anterior o posterior a la vacunación en el título de anticuerpos . Los resultados se muestran en Tabla 7.70, Tabla 7.71 y Tabla 7.72.

Tabla 7.70 Características basales grupos según diagnóstico antes o después de la vacunación.

Sarampión. Características basales grupos según diagnóstico antes o después de la vacunación.				
	Edad Media	Sexo	Tvac Media	Tevol Media
Diagnóstico anterior n=25	13.16	M 15 H 10	7.08	10.39
Diagnóstico posterior n= 38	13.89	M 19 H 19	9.64	5.05
<i>M: mujer, H: hombre, Tvac: Tiempo desde vacunación (años), Tevol: Tiempo de evolución (años)</i>				

Tabla 7.71 Títulos de anticuerpos según haber recibido la pauta completa de vacunación de sarampión antes o después del diagnóstico

Sarampión. Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados (pauta completa) antes o después del diagnóstico.				
	Mediana, RIC	GMT, IC 95%	Test	p
Diagnóstico anterior	121.00 [38.40-300.00]	84.881 (51.907,138.801)	AD UMW	0.331 0.273
Diagnóstico posterior	72.80 [22.20-159.00]	59.305 (39.079,90.000)		
<i>AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor</i>				

Tabla 7.72 Títulos de anticuerpos anti sarampión según haber sido vacunados antes o después del diagnóstico estratificado por anti-TNF

Sarampión. Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados antes o después del diagnóstico estratificado por anti-TNF.				
		Mediana, RIC	GMT, IC 95%	p-valor
Anti-TNF Sí	Dx antes	150.00 [49.50-207.00]	109.78 (52.08,231.41)	0.221
	Dx después	72.80 [22.20, 140.00]	53.78 (30.29,95.47)	0.225
Anti-TNF No	Dx antes	113.00 [25.70-300.00]	76.00 (39.88,147.90)	0.767
	Dx después	71.35 [19.60-260.00]	61.36 (30.41,123.85)	0.620
<i>Tests utilizados en ambos casos: Test de Anderson-Darling / U de Mann-Whitney</i>				

f Actividad de la enfermedad

Tabla 7.73 Diferencias en títulos de anticuerpos anti –sarampión según actividad en AIJ.

Diferencias en títulos de anticuerpos según actividad en AIJ. Vacuna: Sarampión				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Enfermedad inactiva	72.80 [7.50-121.00]	45.825 (20.409,102.895)	AD UMW	0.448 0.309
Enfermedad activa	92.75 [40.60-300.00]	75.678 (44.333,129.185)		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

No se detecta que la presencia de enfermedad activa disminuya los títulos de anticuerpos. De nuevo la media geométrica del grupo sin actividad es menor que la del grupo con actividad aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Los resultados se muestran en la Tabla 7.73

7.4.5.- Rubéola

I Características basales de los grupos de estudio para la vacuna rubéola.

Tabla 7.74 Valores basales de sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos anti-rubeola

Valores basales de los sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos anti-rubeola			
	SANOS n=39	AIJ n=63	EAS n=19
Edad	11.7 (0.24 SD)	13.3 (0.28 SD)	14.5 (0.53 SD)
Sexo	M 12 (30.8 %) H 27(69.2%)	M 32 (50.8%) H 31 (49.2%)	M 16 (84.2 %) H 3 (15.8 %)
Tiempo desde vacunación (años)	6.96 (0.28 SD)	8.54 (0.34 SD)	10.07 (0.83SD)
Tiempo desde diagnóstico (años)	NA	7.20	4.24

M: mujer, H: hombre

En la Tabla 7.74 se indican las características basales para los grupos sanos, AIJ y EAS de aquellos sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos frente a rubeola.

En este caso, se mantiene la diferencia de edad similar al grupo global. Sin embargo se equipara la proporción de hombre y mujeres en el grupo AIJ. El tiempo desde la vacunación es mayor en el grupo de niños con enfermedades autoinmunes, probablemente debido a que la edad es mayor en estos sujetos. El tiempo de evolución de la enfermedad es mayor en los niños con AIJ. Se muestra un resumen del grupo de enfermos (Tabla 7.75 y Gráfico 33)

Tabla 7.75 Títulos de anticuerpos anti-rubeola según grupo de enfermos

Títulos de anticuerpos según grupo de enfermos. Vacuna: Rubeola (n=87)					
AIJ n=70		EAS n=17		Test	p
Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
13.00 [4.00 -19.00]	11.58 (9.50,14.12)	25.00 [8.50 -23.00]	20.78 (13.48,32.05)	AD	0.010*
				UMW	0.013*

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

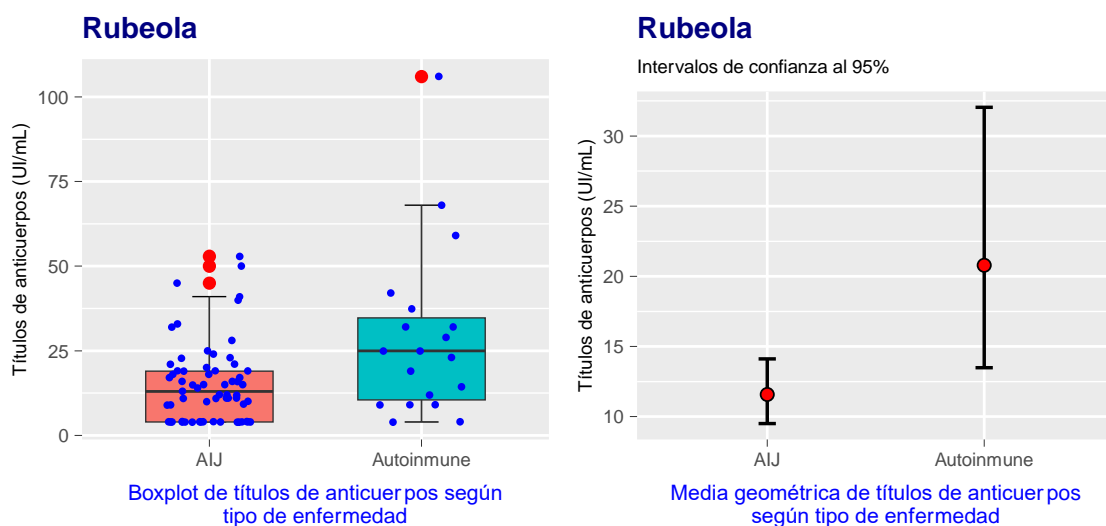


Gráfico 33 Diagrama de cajas y GMT para AIJ y EAS de títulos de anticuerpos anti-rubeola

II Análisis de las variables potencialmente influyentes en los grupos AIJ y EAS: análisis bivalente.

a Diferencias por sexos.

Se ha estudiado la influencia de la variable sexo en los títulos de anticuerpos anti-rubeola en los grupos de estudio AIJ y EAS, mediante el cálculo y comparación de la media geométrica, mediana y distribución de las muestras sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos. Los resultados se reflejan en las tablas Tabla 7.76 y Tabla 7.77.

Artritis idiopática juvenil

Tabla 7.76 Diferencias en títulos de anticuerpos anti-rubeola según sexo en AIJ

Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en AIJ. Vacuna: Rubeola				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	16.00 [11.00 -21.80]	16.425 (13.091,20.607)	AD	0.000*
Masculino	4.00 [4.00-17.00]	8.076 (6.076,10.733)	UMW	0.0003*
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

En el caso de la variable Sexo en los pacientes con AIJ sí que existen diferencias. La mediana de los títulos de anticuerpos del grupo Sexo = 'Femenino' es mayor y significativamente distinta de la mediana del grupo Sexo = 'Masculino'.

Enfermedad autoinmune

Tabla 7.77 Diferencias en títulos de anticuerpos anti-rubeola según sexo en EASJ

Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en EAS. Vacuna: Rubeola				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	22.00 [9.00-32.00]	20.830 (12.607,34.417)	AD	0.987
Masculino	23.00 [9.00-42.00]	20.562 (2.989,141.446)	UMW	0.955
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

En el grupo de enfermedad autoinmune ambos grupos de comparación son similares.

b Influencia de la variable tiempo desde vacunación y tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad. Correlación .

Se ha estudiado la correlación existente entre títulos de anticuerpos, con edad, tiempo desde la vacunación y tiempo desde el diagnóstico en los grupos AIJ y EAS.

En el grupo AIJ, la variable TitAc presenta una correlación negativa y débil con el tiempo transcurrido desde la vacunación ($r=-0.25$), la edad ($r=-0.21$) y el tiempo de evolución de la enfermedad ($r=-0.12$). Las correlaciones parciales muestran resultados similares, con coeficientes de correlación incluso más pequeños una vez eliminado el efecto de las restantes variables ($r=-0.16$), ($r=0.08$) y ($r=-0.04$), respectivamente.

En el grupo EAS, las correlaciones de TitAc con el tiempo transcurrido desde la vacunación y el tiempo de evolución de la enfermedad son negativas y de baja intensidad: ($r= -0.10$) y ($r=-0.04$), mientras que con la edad está prácticamente incorrelada ($r=0.08$).

Al eliminar el efecto de las restantes variables mediante el cálculo de las correlaciones parciales, se obtienen resultados similares con un pequeño aumento de la correlación con la edad: ($r=-0.17$), ($r=-0.06$) y ($r=0.22$), respectivamente. Debe tenerse presente que el reducido tamaño muestral de grupo EAS reduce la confiabilidad de estos resultados.

Gráficas de evolución de TitAc en función del tiempo transcurrido desde la vacunación y de evolución de la enfermedad.

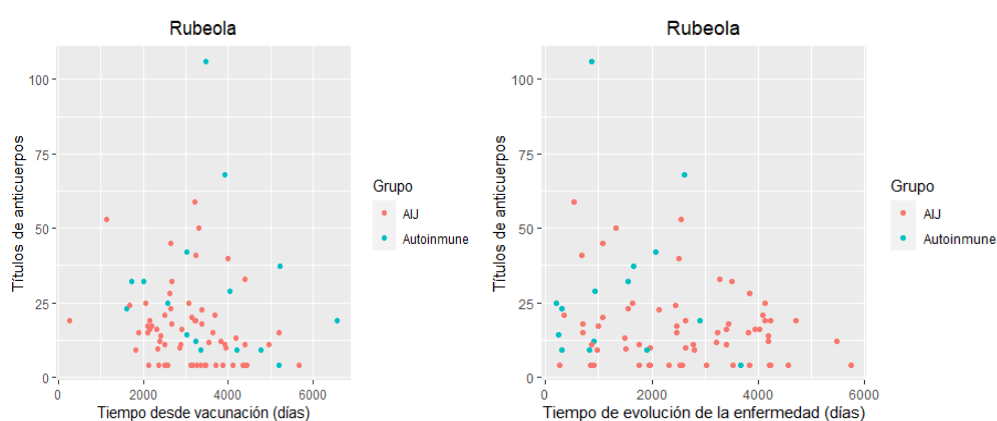


Gráfico 34 Títulos de anticuerpos anti-rubeola según tiempo desde la vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad.

c Influencia de diagnóstico de uveítis en los títulos de anticuerpos en pacientes con AIJ

En relación a la variable presencia o no de uveítis, se observa una mediana y GMT algo mayores en el grupo sin uveítis. Estas diferencias no son sin embargo estadísticamente significativas. Los resultados se muestran en la tabla Tabla 7.78 en el Gráfico 35.

Tabla 7.78 Títulos de anticuerpos en paciente con AIJ con y sin uveítis

	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
No uveítis	15.00 [4.00-21.00]	12.489 (9.95,15.68)	AD UMW	0.39 0.46
Uveítis	11.90 [10.00-15.00]	10.894 (7.14,16.62)		
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

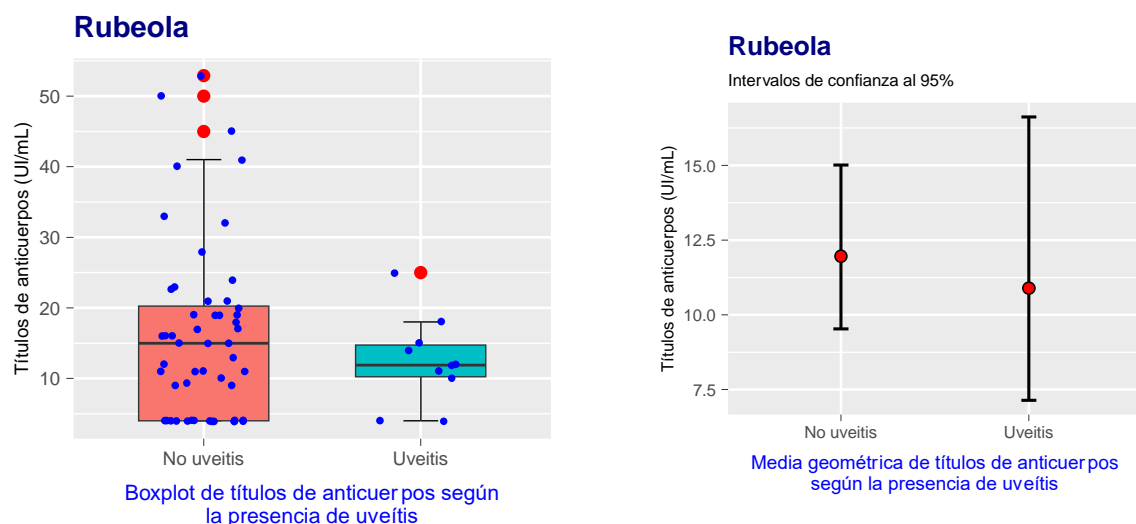


Gráfico 35. Diagrama de cajas y GMT de títulos de anticuerpos anti-rubeola

d Influencia tratamiento recibido

Se ha evaluado el efecto de la exposición a diferentes tratamientos en los títulos de anticuerpos frente a rubeola en los pacientes con AIJ. Para ello se ha considerado el tiempo total de exposición acumulado a lo largo de la enfermedad a cualquier tratamiento, el tiempo de exposición a cada fármaco concreto, haber o no recibido un determinado fármaco independientemente de la duración y haber recibido de forma combinada anti-TNF y metotrexato.

d.i. Tiempo total de exposición

Se ha analizado la posible relación de dependencia entre los títulos de anticuerpos y el tiempo total de tratamiento al que han estado expuestos los pacientes. Las correlaciones muestrales son en todos los casos muy débiles sin alcanzar significación estadística (Tabla 7.79 y Gráfico 36).

Tiempo total de exposición:

Tabla 7.79 Coeficiente correlación TitAc rubeola y tiempo exposición al tratamiento

Rubeola. Coeficiente correlación TitAc y tiempo exposición al tratamiento		
	Coeficiente correlación, IC 95%	p-valor
Global	-0.16 (-0.38,0.07)	0.173
AJ	-0.11 (-0.36,0.15)	0.404
Autoinmune	-0.14 (-0.59,0.38)	0.601

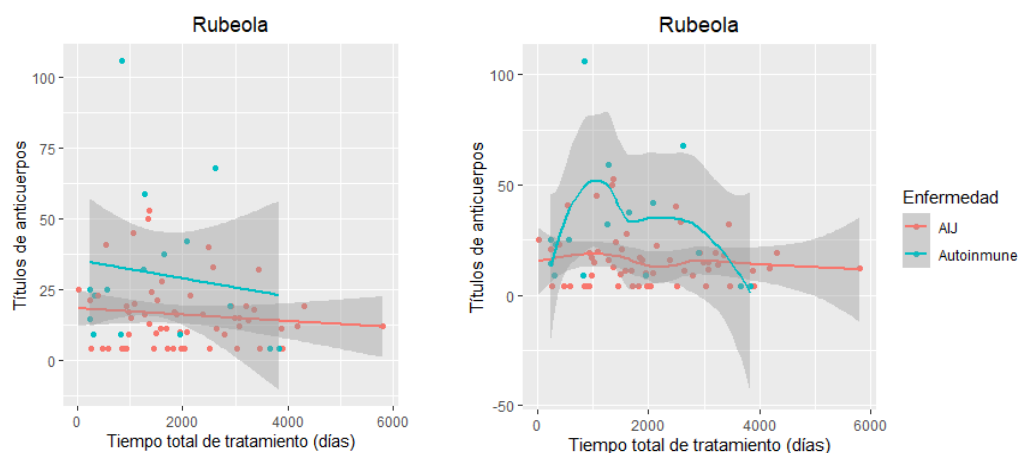


Gráfico 36. Correlación títulos de anticuerpos con tiempo de exposición al tratamiento. Recta de regresión y Línea de suavizado de LOESS

d.ii. Tipo de tratamiento recibido desde el diagnóstico

En relación al tipo de tratamiento recibido a lo largo de la enfermedad, el tratamiento biológico y especialmente el tratamiento con anti-TNF se asocian con un menor título de anticuerpos en los niños que lo han recibido. Esta diferencia es estadísticamente

significativa, de tal forma que tanto la distribución de los títulos de anticuerpos como la mediana tienen valores mayores en el grupo que nunca lo recibió o lo recibió durante un periodo corto de tiempo. Los resultados pueden verse detallados en las (Tabla 7.80, Tabla 7.81, Tabla 7.82 y Gráfico 37).

Tabla 7.80 Títulos de anticuerpos anti-rubeola según tipo de tratamiento recibido

Rubeola. Títulos de anticuerpos según tipo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	15.00 [4.00-21.00]	11.039 (6.539,18.635)	13.50 [9.00-20.00]	12.327 (9.916,15.325)	AD UMW	0.624 0.771
Biológico	18.50 [10.50-24.50]	14.845 (11.285,19.528)	11 [4.00-14.00]	9.244 (7.009,12.191)	AD UMW	0.007* 0.004*
Anti-TNF	18.00 [11.00 -24.00]	15.126 (11.815,19.364)	9.50 [4.00 -12.00]	8.112 (6.054,10.868)	AD UMW	0.000* 0.000*
FAME	13.00 [4.00-18.00]	10.16 (5.411,19.103)	14.00 [4.00-21.00]	12.388 (9.994,15.356)	AD UMW	0.725 0.508

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.81 . Títulos de anticuerpos anti-rubeola según tiempo de tratamiento recibido

Rubeola. Títulos de anticuerpos según tiempo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	Menor de 6 meses		Mayor de 6 meses		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	15.50 [4.00-25.00]	13.122 (8.700,19.793)	12.00 [4.00-19.00]	11.488 (9.144,14.434)	F-test T-test	0.431 0.412
Biológico	17.00 [9.00-24.00]	14.497 (11.237,18.703)	11.00 [4.00-14.00]	9.070 (6.667,12.338)	AD UMW	0.012* 0.008*
Anti-TNF	16.00 [9.30-23.00]	14.368 (11.371,18.156)	10.50 [4.00-12.00]	8.039 (5.719,11.299)	AD UMW	0.004* 0.003*
FAME	15.00 [4.00-23.00]	11.033 (6.112,19.919)	13.50 [4.00-20.00]	12.228 (9.840,15.195)	AD UMW	0.944 0.811

F-test: Test de Fisher, T-test: Test T-Student, AD: Test de Anderson-Darling UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.82 Títulos de anticuerpos según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF

Rubeola. Títulos de anticuerpos según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Metotrexato	19.00 [10.50-24.50]	15.913 (12.124,20.882)	AD	0.005*
Mtx + Anti-TNF	11.00 [4.00-14.00]	8.971 (6.341,12.691)	UMW	0.004*

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Estas diferencias también existen cuando se compara el tratamiento combinado metotrexato+anti-TNF con metorexato solo, de tal manera que recibir ambos fármacos disminuye el título de anticuerpos de forma estadísticamente significativa respecto a recibir solo metorexato.

Si evaluamos si el tratamiento biológico afecta las tasas de seroprotección, nos encontramos solo en el caso de la rubeola una situación límite con una OR de 2.79 (p-valor 0.065). En el resto no se han detectado diferencias. En cuanto a seroprotección, este es el único caso en la variables exploradas que casi alcanza la significación estadística.

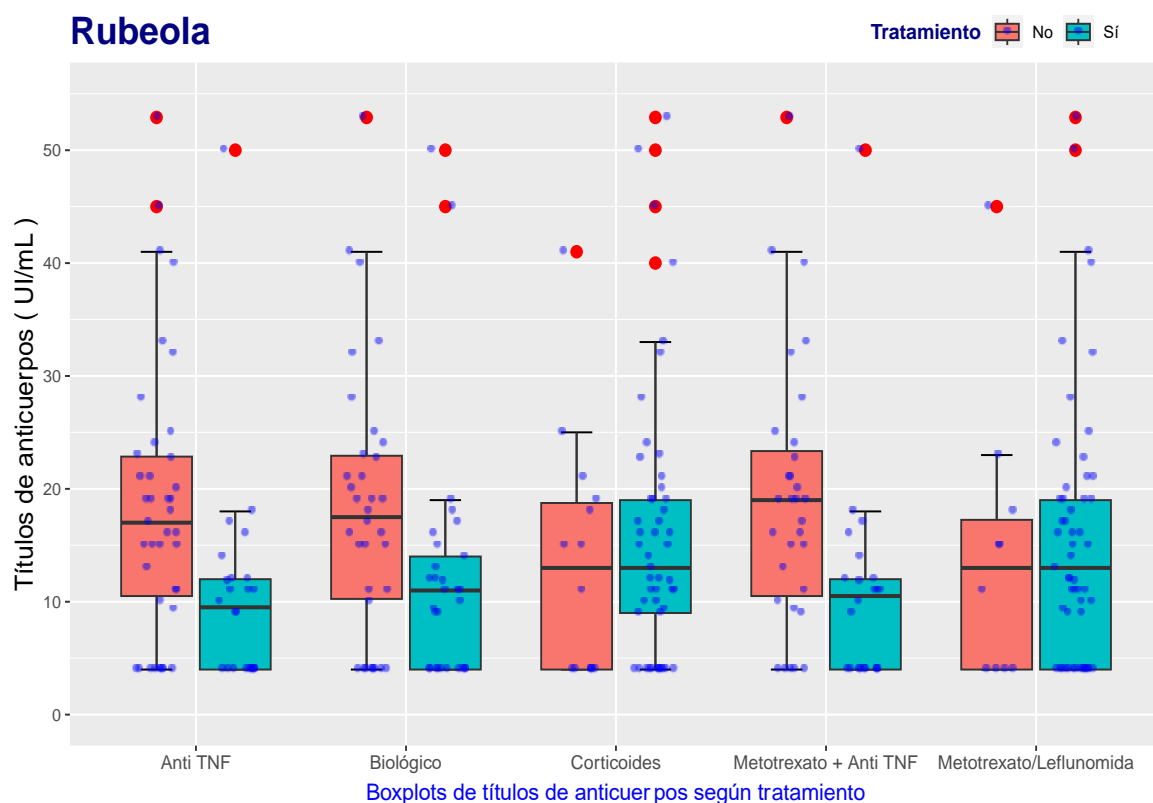


Gráfico 37. Diagrama de cajas de títulos de anticuerpos anti-rubeola según tipo de tratamiento recibido.

d.iii. Tipo de tratamiento recibido en el momento de la extracción analítica

Si evaluamos el tratamiento que recibe el paciente en el momento de la extracción analítica, de nuevo estar recibiendo un fármaco biológico se relaciona con una menor títulos de anticuerpos. Cuando se evalúa de forma aislada el tratamiento con anti-TNF se obtiene un resultado similar (Ver Tabla 7.83 y Tabla 7.84)

Tabla 7.83 Títulos de anticuerpos anti-rubeola según tratamiento en el momento de la analítica

Rubeola. Títulos de anticuerpos según tratamiento en el momento de la analítica.						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	15.00 [4.00-20.00]	12.285 (9.982,15.114)	11.80 [4.00-25.00]	10.028 (4.077,24.663)	AD UMW	0.678 0.593
Biológico	16.00 [9.00-23.00]	13.630 (10.147,16.549)	11.00 [4.00-14.00]	9.394 (6.649,13.273)	AD UMW	0.049* 0.037*
Anti-TNF	16.00 [4.00-22.7]	13.269 (10.617,16.584)	10.50 [4.00-12.00]	8.375 (5.376,13.046)	AD UMW	0.045* 0.031*
FAME	15.50 [4.00-20.00]	11.430 (8.146,16.038)	12.00 [9.00-20.00]	12.481 (9.694,16.070)	AD UMW	0.574 0.881
Cualquier tratamiento	16.00 [4.00-20.00]	11.802 (8.253,16.875)	12.00 [9.00-20.00]	12.145 (9.468,15.580)	AD UMW	0.642 0.853

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.84 Títulos de anticuerpos anti-rubeola según tratamiento combinado o no en el momento de la analítica.

Rubeola. Títulos de anticuerpos según estar recibiendo metotrexato o MTX+anti-TNF en el momento de la extracción				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Metotrexato (n=25)	15.00 [10.00-24.00]	14.837 (11.169,19.708)	AD	0.106
Mtx + Anti-TNF (n=11)	11.00 [4.00-13.14]	9.345 (5.468,15.97)	UMW	0.098

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

e Momento del diagnóstico respecto a la vacunación de rubeola

No se han encontrado datos que sugieran que la administración de la pauta vacunal completa de rubeola (primovacunación+ dosis de recuerdo) antes o después del diagnóstico influya en los títulos de anticuerpos a medio-largo plazo (Ver Tabla 7.85 y Tabla 7.86).

Tabla 7.85 Características basales grupos según diagnóstico antes o después de la vacunación.

Rubeola. Características basales grupos según diagnóstico antes o después de la vacunación.				
	Edad Media	Sexo	Tvac Mediana	Tevol Mediana
Diagnóstico anterior n=25	13.16	M 15 H 10	7.08	10.40
Diagnóstico posterior n=37	13.86	M 18 H 19	11.96	5.03

M: mujer, H: hombre, Tvac: Tiempo desde vacunación (años), Tevol: Tiempo de evolución (años)

Tabla 7.86 Títulos de anticuerpos según haber recibido vacunación antes o después del diagnóstico

Rubeola. Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados (pauta completa) antes o después del diagnóstico.				
	Mediana, RIC	GMT, IC 95%	Test	p
Diagnóstico anterior	16.00 [12.00-19.00]	13.831 (10.305,18.565)	AD UMW	0.199 0.261
Diagnóstico posterior	11.00 [4.00-21.00]	10.85 (8.745,15.454)		

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.87 Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados antes o después del diagnóstico, estratificado por anti-TNF

Rubeola. Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados antes o después del diagnóstico, estratificado por anti-TNF.				
		Mediana, RIC	GMT, IC 95%	p-valor
Anti-TNF Sí	Dx antes	12.00 [11-16.00]	11.4 (7.23,18.06)	0.026*
	Dx después	4.00 [4.00-11.00]	7.04 (4.85,10.28)	0.027*
Anti-TNF No	Dx antes	19.00 [15.00-24.00]	14.89 (10.09,21.96)	0.595
	Dx después	16.50 [11.00-20.00]	16.34 (11.55,23.11)	0.962
Tests utilizados en ambos casos: Test de Anderson-Darling / U de Mann-Whitney				

En los pacientes que han recibido anti-TNF, el momento del diagnóstico influye en los títulos de anticuerpos, siendo menores en aquellos diagnosticados antes de finalizar la primovacunación Tabla 7.87.

f Actividad de la enfermedad

Tabla 7.88 Diferencias en títulos de anticuerpos anti-rubeola según actividad inflamatoria en AIJ.

Diferencias en títulos de anticuerpos según actividad en AIJ. Vacuna: Rubeola				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Enfermedad inactiva	14.50 [9.00-28.00]	14.177 (8.633,23.280)	AD UMW	0.329 0.260
Enfermedad activa	11.00 [4.00-16.00]	10.336 (7.496,14.253)		
<i>AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor</i>				

No se aprecian diferencias ni clínicamente relevantes ni estadísticamente significativo entre ambas muestras.

7.4.6.- Parotiditis

I Características basales de los grupos de estudio para la vacuna parotiditis.

Tabla 7.89 Valores basales de los sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos anti-parotiditis

Valores basales de los sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos anti-parotiditis			
	SANOS n=39	AIJ n=64	EAS n=18
Edad	11.72 (0.24 SD)	13.55 (0.29 SD)	14.50 (0.53 SD)
Sexo	M 12 (30.8%)	33 (51.6%)	15 (83%)
	H 27 (69.2%)	31 (48.4%)	3 (16.7%)
Tiempo desde vacunación (años)	6.96 (0.28 SD)	8.63 (0.35 SD)	10.07 (0.83 SD)
Tiempo desde diagnóstico (años)	NA	7.17	4.24

M: mujer, H: hombre

En la tabla Tabla 7.89 se indican las características basales para los grupos sanos, AIJ y Autoinmune de aquellos sujetos incluidos en el análisis de los títulos de anticuerpos frente parotiditis.

En este caso, se mantiene la diferencia de edad similar al grupo global, mientras que se iguala la proporción de hombre y mujeres en el grupo AIJ y se mantiene la del grupo sanos (predominio de niños) y la del grupo autoinmune (predominio de mujeres). El tiempo desde la vacunación es mayor en el grupo de niños con enfermedades autoinmunes y es menor el tiempo desde el diagnóstico que en el grupo AIJ.

Se muestra en Tabla 7.90 y en el Gráfico 38 un recordatorio de los resultados del grupo AIJ vs EAS.

Tabla 7.90 Títulos de anticuerpos anti-parotiditis en AIJ y EAS

Títulos de anticuerpos según grupo de enfermos. Vacuna: Parotiditis (n=82)					
AIJ n=64		EAS n=18		Test	p
Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
46.75 [15.6-102.50]	38.49 (28.24,52.46)	92.90 [39.90-173.00]	75.27 (43.36,130.64)	AD UMW	0.401 0.319

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

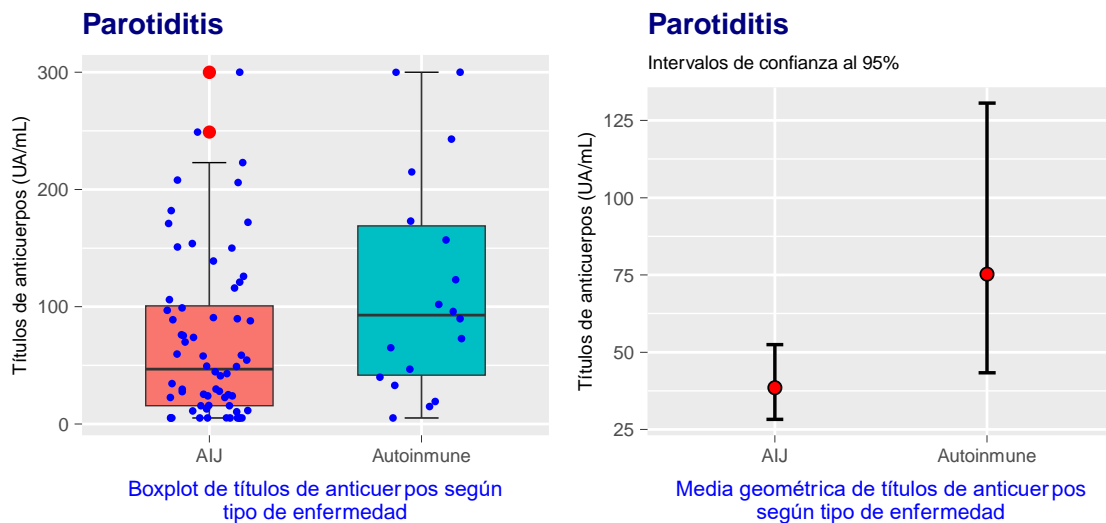


Gráfico 38. Diagrama de caja de títulos y GMT con IC 95% de anticuerpos anti -parotiditis en AIJ y EAS.

II Análisis de las variables potencialmente influyentes en los grupos AIJ y EAS: análisis bivalente

a Diferencias por sexos.

Se ha estudiado la influencia de la variable sexo entre los grupos de estudio AIJ y EAS, mediante el cálculo y comparación de la media geométrica, mediana y distribución de las muestras sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos. Los resultados se resumen en las tablas FFF, RRR y HHH.

Artritis idiopática juvenil

Tabla 7.91 Diferencias en títulos de anticuerpos anti- parotiditis según sexo en AIJ

Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en AIJ. Vacuna: Parotiditis				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	49.30 [24.00-300.00]	45.438 (30.500,67.692)	AD UMW	0.316 0.349
Masculino	34.50 [5.20-106.00]	32.255 (19.674,52.883)		
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

Enfermedad autoinmune

Tabla 7.92 Diferencias en títulos de anticuerpos anti-parotiditis según sexo en EAS

Diferencias en títulos de anticuerpos según sexo en EAS. Vacuna: Parotiditis				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Femenino	89.80 [39.90-102.00]	69.532 (38.711,124.891)	AD UMW	0.256 0.374
Masculino	243.00 [19.20-300.00]	111.869 (2.501,5002.262)		
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

b Influencia de la variable tiempo desde vacunación y tiempo de evolución de la enfermedad: Correlación

En el grupo AIJ, la variable TitAc presenta una correlación débil y negativa con el tiempo desde la vacunación ($r=-0.23$) y la edad ($r=-0.20$) y una correlación positiva aunque muy baja con el tiempo de evolución de la enfermedad ($r=0.16$).

Las correlaciones parciales muestran una disminución del grado de la correlación negativa con el tiempo desde la vacunación ($r=-0.13$), una menor correlación negativa con la edad ($r=-0.12$) y una correlación positiva y débil con el tiempo de evolución ($r=0.22$).

En el grupo EAS la correlación de TitAc con el tiempo transcurrido desde la vacunación es negativa y muy débil ($r=-0.04$). Las correlaciones con el tiempo de evolución de la enfermedad y la edad son positivas de baja intensidad: ($r= 0.05$) y ($r=0.15$), respectivamente.

En el caso de las correlaciones parciales, tras realizar ajuste por el resto de variables, los títulos de anticuerpos se mantienen prácticamente incorrelados con el tiempo de evolución ($r=0.07$) y presentan correlación de baja intensidad con el tiempo desde la vacunación y la edad: ($r=-0.17$) y ($r=0.23$) respectivamente.

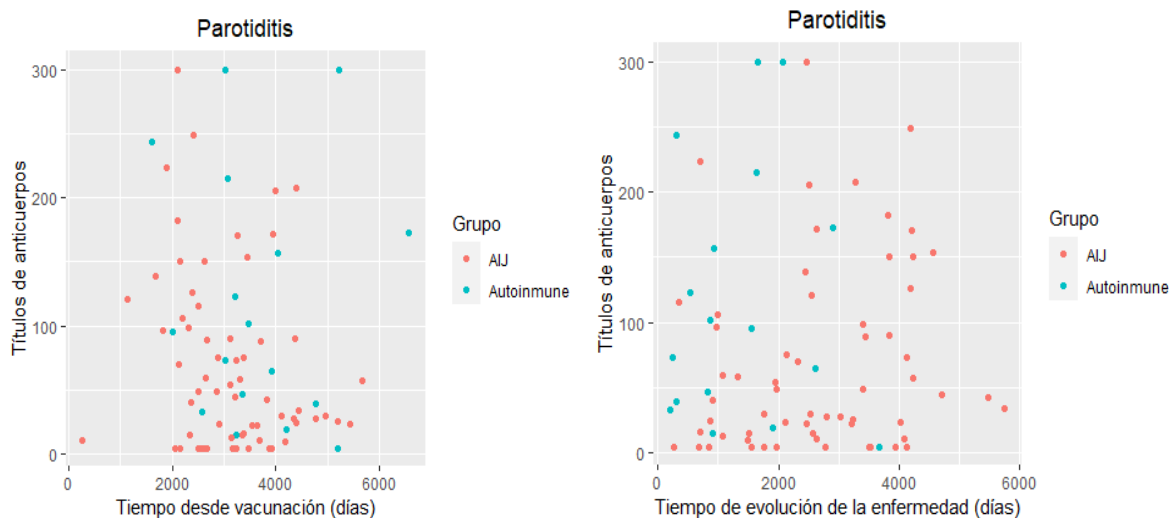


Gráfico 39 Correlación títulos de anticuerpos anti-parotiditis y tiempos desde vacunación y evolución.

c Influencia del diagnóstico de uveítis en los títulos de anticuerpos de pacientes con AIJ

Tabla 7.93 Títulos de anticuerpos anti-parotiditis en pacientes con AIJ según diagnóstico de uveítis

	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
No uveítis	54.50 [15.60-121.00]	40.220 (28.64,56.49)	AD	0.898
Uveítis	38.75 [22.60-88.90]	37.108 (14.70,93.68)	UMW	0.805

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Se ha evaluado la influencia de la presencia de uveítis en los títulos de anticuerpos. Desde el punto de vista descriptivo se observa que la mediana del grupo con uveítis es algo menor que el grupo sin uveítis. Esta diferencia no se detecta mediante el uso de la media geométrica como medida central. Los resultados se muestran en la tabla Tabla 7.93 y en Gráfico 40 .

No se han encontrado diferencias estadísticas ni en la distribución de la variable ni en los valores promedios entre ambos grupos.

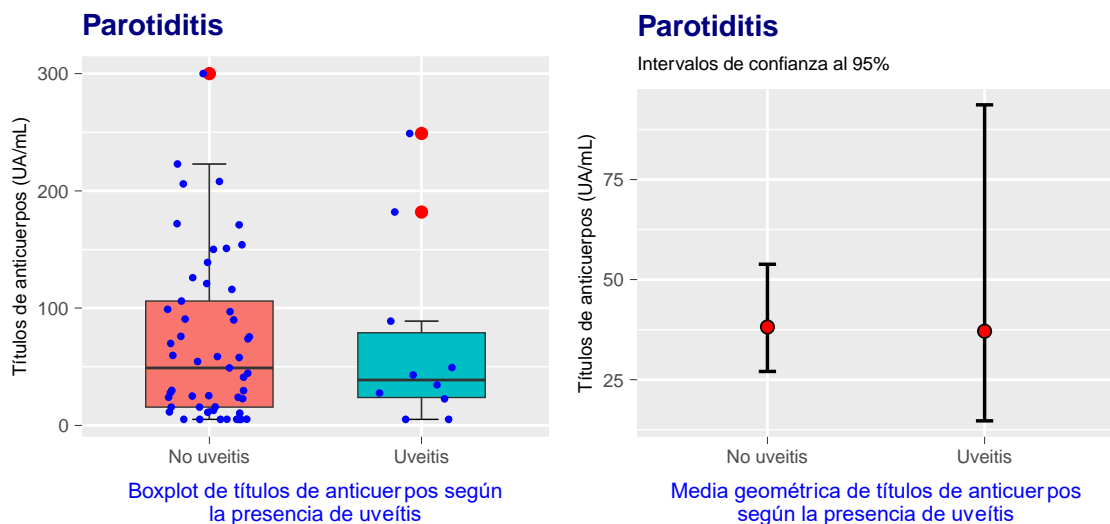


Gráfico 40. Diagrama de cajas y GMT con IC 95% de títulos de anticuerpos anti-parotiditis en AIJ

d Influencia tratamiento recibido

Se ha evaluado el efecto de la exposición a diferentes tratamientos en los títulos de anticuerpos frente a parotiditis en los pacientes con AIJ.

Para ello se ha considerado el tiempo total de exposición acumulado a lo largo de la enfermedad a cualquier tratamiento, el tiempo de exposición a cada fármaco concreto, haber o no recibido un determinado fármaco independientemente de la duración y haber recibido de forma combinada anti-TNF y metotrexato.

d.i. Tiempo total de exposición

Se ha analizado la posible relación de dependencia entre los títulos de anticuerpos y el tiempo total de tratamiento al que han estado expuestos los pacientes. Las correlaciones muestrales son en todos los casos muy débiles sin alcanzar significación estadística (Tabla 7.94 y Gráfico 41).

Tabla 7.94 Coeficiente de correlación de títulos de anticuerpos anti-parotiditis y tiempo de exposición total al tratamiento

Parotiditis. Coeficiente correlación TitAc y tiempo exposición al tratamiento		
	Coeficiente correlación, IC 95%	p-valor
Global	0.03 (-0.19,0.26)	0.782
AIJ	0.14 (-0.12,0.38)	0.293
Autoinmune	-0.07 (-0.54,0.44)	0.801

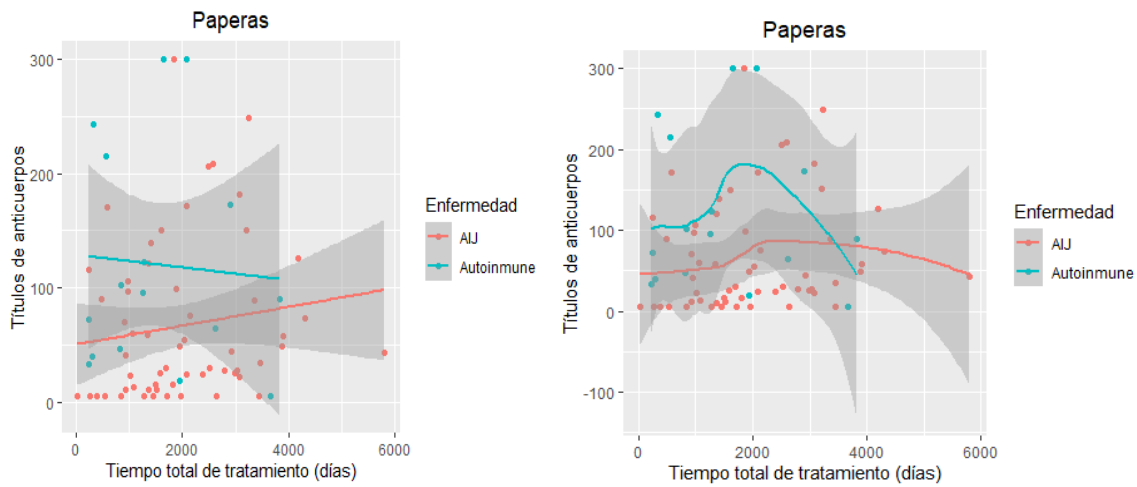


Gráfico 41 Correlación títulos de anticuerpos y tiempo de tratamiento total. Recta de regresión y línea suavizada de LOASS

d.ii. Tipo de tratamiento recibido desde el diagnóstico

El análisis descriptivo realizado revela que la variable TitAc presenta una distribución diferente en los grupos con y sin tratamiento biológico a lo largo de la enfermedad , con valores promedio sensiblemente mayores en el grupo que no lo recibió nunca. El test de Anderson–Darling confirma la diferencia entre ambas distribuciones muestrales.

Sin embargo la mediana de los títulos de anticuerpos del grupo que ha recibido tratamiento biológico no es significativamente distinta de la mediana del grupo que no lo recibió (U de Mann Whitney), a pesar de que desde el punto de vista descriptivo existe una diferencia evidente entre las medianas de las dos muestras. Dado que se trata de una situación límite, este resultado es complejo de interpretar.

Estos resultados pueden verse detallados en las gráficas siguientes Tabla 7.95, Tabla 7.96 y Tabla 7.97

Tabla 7.95 Títulos de anticuerpos anti-parotiditis según tipo de tratamiento recibido

Parotiditis. Títulos de anticuerpos según tipo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	70.00 [11.50-116.00]	37.441 (18.049,77.67)	49 [15.6-121.00]	41.059 (28.988,58.155)	AD UMW	0.985 0.890
Biológico	82.00 [12-152]	46.893 (29.098,75.571)	37.80 [22.6-59.70]	33.430 (22.937,48.721)	AD UMW	0.030* 0.121
Anti-TNF	73.9 [12.8-150.00]	43.973 (28.648,67.497)	41.10 [24.00-58.70]	34.716 (22.514,53.53)	AD UMW	0.120 0.295
FAME	67.60 [15.80-90.70]	40.537 (15.556,105.633)	46.70 [15.60-118.50]	40.148 (28.787,55.994)	AD UMW	0.980 0.950

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.96 Títulos de anticuerpos anti-parotiditis según tiempo de tratamiento recibido

Parotiditis. Títulos de anticuerpos según tiempo de tratamiento recibido						
Tipo tratamiento	Menor de 6 meses		Mayor de 6 meses		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	81.75 [15.80-123.00]	50.477 (28.486,89.444)	42.05 [15.60-101.50]	35.885 (24.740,52.049)	AD UMW	0.332 0.224
Biológico	88.00 [12.80-151.00]	48.056 (30.858,74.836)	34.50 [15.60-58.70]	31.077 (20.764,46.514)	AD UMW	0.250 0.217
Anti-TNF	73.90 [12.80-139.00]	43.019 (28.708,64.464)	41.10 [24.00-58.00]	34.785 (21.914,55.216)	AD UMW	0.123 0.321
FAME	59.70 [5.20-90.70]	33.633 (13.017,86.905)	49.00 [15.60-121.00]	41.66 (29.947,57.978)	AD UMW	0.808 0.619

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.97 Títulos de anticuerpos anti-parotiditis según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF

Parotiditis. Títulos de anticuerpos según haber recibido solo metotrexato o MTX+anti-TNF					
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p	
Metotrexato	74.95 [12.15-150.50]	46.235 (28.227,75.730)	AD UMW	0.132 0.434	
Mtx + Anti-TNF	46.00 [25.75-78.00]	40.323 (25.682,63.310)			

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

d.iii. Tipo de tratamiento recibido en el momento de la extracción analítica

Se ha evaluado si estar recibiendo un determinado fármaco en el momento de la realización del estudio serológico influía en los títulos de anticuerpos, sin que las diferencias halladas alcanzaran la significación estadística, aunque de nuevo los pacientes con tratamiento biológico y tratamiento anti-TNF presentan valores promedio menores que los que no lo estaban recibiendo. (Tabla 7.98, Tabla 7.99 y Gráfico 42)

Tabla 7.98. Títulos de anticuerpos según tratamiento en el momento de la analítica.

Parotiditis. Títulos de anticuerpos según tratamiento en el momento de la analítica.						
Tipo tratamiento	No		Sí		Test	p
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Mediana RIC	GMT IC 95%		
Corticoide	49.00 [15.60-116.00]	40.998 (29.745,56.507)	54.50 [5.20-215.00]	34.123 (8.804,132.256)	AD UMW	0.919 0.770
Biológico	75.50 [11.50-150.00]	43.466 (26.485,62.729)	41.10 [22.60-59.70]	34.755 (22.587,53.479)	AD UMW	0.094 0.278
Anti-TNF	64.85 [14.20-124.50]	42.454 (29.55,60.992)	35.45 [22.60-54.50]	32.854 (18.085,59.683)	AD UMW	0.245 0.346
FAME	58.85 [13.55-118.50]	39.861 (23.846,66.632)	46.75 [22.60-106.00]	40.464 (27.244,60.100)	AD UMW	0.960 0.953
Cualquier tratamiento	72.75 [11.35-136.00]	41.764 (22.965,75.951)	43.75 [22.60-97.00]	39.344 (27.441,56.410)	AD UMW	0.490 0.698

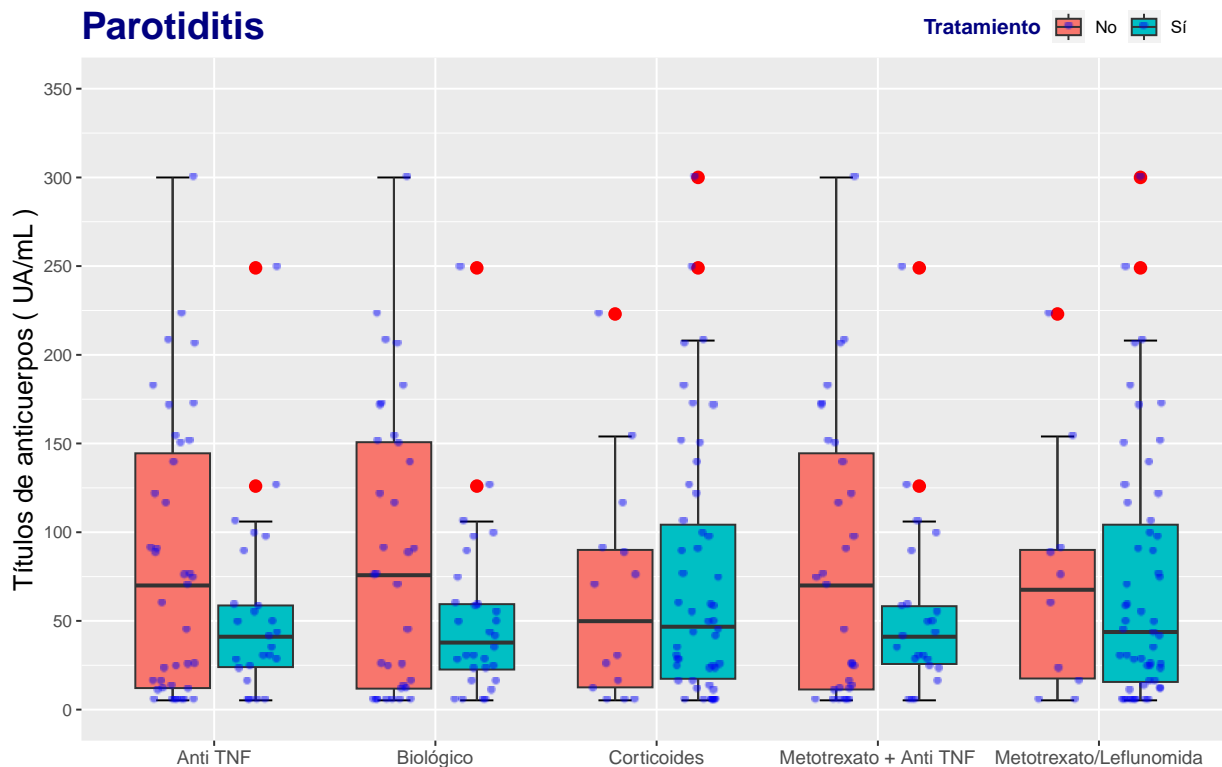
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Tabla 7.99 Títulos de anticuerpos según estar recibiendo metotrexato o MTX+anti-TNF en el momento de la extracción

Parotiditis. Títulos de anticuerpos según estar recibiendo metotrexato o MTX+anti-TNF en el momento de la extracción				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Metotrexato (n=26)	61.45 [15.60, 126.00]	42.880 (25.714,71.508)	AD	0.599
Mtx + Anti-TNF (n=11)	43.00 [22.60, 58.70]	35.796 (16.523,77.548)	UMW	0.583

AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor

Parotiditis



Boxplots de títulos de anticuerpos según tratamiento

Gráfico 42. Títulos de anticuerpos anti -parotiditis según tipo de tratamiento recibido.

e Momento del diagnóstico con respecto a la vacunación de parotiditis

El diagnóstico previo a haber recibido la pauta completa de vacunación no se relaciona con una peor inmunogenicidad de la vacuna a largo plazo. De hecho, de forma inesperada se aprecian mayores valores promedios discretamente mayores en el grupo que completó la vacunación tras haber sido diagnosticado (Tabla 7.100, Tabla 7.101)

Tabla 7.100 Características basales grupos según diagnóstico antes o después de la vacunación

Parotiditis. Características basales grupos según diagnóstico antes o después de la vacunación.				
	Edad Media	Sexo	Tvac Mediana, RIC	Tevol Mediana, RIC
Diagnóstico anterior n=25	13.60	M 15 H 10	7.08 [5.85-8.78]	10.39 [9.33-11.48]
Diagnóstico posterior n=38	13.89	M 19 H 19	9.64 [7.39-11.37]	5.05 [2.68-7.01]
M: mujer, H: hombre, Tvac: Tiempo desde vacunación (años), Tevol: Tiempo de evolución (años)				

Tabla 7.101 Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados (pauta completa) antes o después del diagnóstico

Parotiditis. Títulos de anticuerpos según haber sido vacunados (pauta completa) antes o después del diagnóstico.				
	Mediana, RIC	GMT, IC 95%	Test	p
Diagnóstico anterior	73.90 [24.00-150.00]	51.320 (29.728,88.598)	AD UMW	0.164 0.128
Diagnóstico posterior	28.80 [15.60 -89.90]	32.293 (21.709,48.041)		
AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor				

f Actividad de la enfermedad

Tabla 7.102 Diferencias en títulos de anticuerpos según actividad en AIJ. Vacuna: Parotiditis

Diferencias en títulos de anticuerpos según actividad en AIJ. Vacuna: Parotiditis				
	Mediana RIC	GMT IC 95%	Test	p
Enfermedad inactiva	109.00 [22.60-150.00]	61.003 (27.857,133.589)	AD UMW	0.283 0.227
Enfermedad activa	27.70 [15.60-99.00]	34.762 (21.400,56.469)		
<i>AD: Test de Anderson-Darling, UMW: U de Mann-Whitney, p: p-valor</i>				

Se observa, en este caso una mayor GMT en el grupo con enfermedad inactiva pero la diferencia no es estadísticamente significativa (ver Tabla 7.102)

III Tratamiento biológico en enfermedades autoinmunes:

Ante los resultados previamente expuestos, se realizó un estudio exploratorio en los niños con EAS que recibían tratamiento biológico (n=3) Tabla 7.103.

Tabla 7.103. influencia del tratamiento biológico en las EAS

Influencia del tratamiento biológico en los niños con EAS.				
Vacuna	Grupo	N	GMT	IC
Difteria	Biológico	3	0.1913	(0.0117,3.1171)
	No biológico	13	0.3288	(0.1371,0.7883)
Hib	Biológico	2	0.8631	(0,20868.4961)
	No biológico	9	1.0708	(0.4105,2.793)
Parotiditis	Biológico	3	149.9778	(21.8935,1027.397)
	No biológico	13	57.0203	(28.4199,114.4026)
Rubeola	Biológico	3	36.4232	(7.4667,177.6743)
	No biológico	14	16.8858	(9.9179,28.7491)
Sarampión	Biológico	3	43.8212	(0.4429,4335.6353)
	No biológico	13	90.3947	(47.2286,173.0135)
Tétanos	Biológico	3	0.6300	(0.2331,1.7024)
	No biológico	13	0.7574	(0.3283,1.7477)

Aunque el tamaño muestral del grupo sin tratamiento biológico es muy reducido y no es posible realizar el estudio de la significación estadística, si que podemos describir que la GMT de nuestra muestra es algo menor en difteria, Hib , sarampión, y tétanos. De nuevo llama la atención el comportamiento en las vacunas de parotiditis y rubeola de este grupo de enfermos, en las que los niños con tratamiento biológico presentan títulos más altas .Tabla 7.103

Tabla 7.104. Influencia de la actividad de la enfermedad en el momento de la analítica

Vacuna	Grupo	N	GMT	IC
Diftería	Enf. activa	6	0.2655	(0.1073,0.657)
	Enf. No activa	6	0.4263	(0.0683,2.6598)
Hib	Enf. activa	4	0.6698	(0.1521,2.9508)
	Enf. No activa	6	1.4333	(0.332,6.1878)
Parotiditis	Enf. activa	6	65.6516	(14.7404,292.4019)
	Enf. No activa	6	72.0404	(22.6578,229.052)
Rubeola	Enf. activa	6	18.419	(5.5819,60.7783)
	Enf. No activa	6	22.5936	(9.6278,53.0204)
Sarampión	Enf. activa	6	36.779	(7.3547,183.9219)
	Enf. No activa	6	99.9755	(46.6196,214.3968)
Tétanos	Enf. activa	6	0.8182	(0.2292,2.9202)
	Enf. No activa	6	0.7514	(0.2684,2.1036)

Se realizó también una evaluación descriptiva sobre la influencia de la actividad de la enfermedad. Se aprecia una tendencia a una menor cifra de anticuerpos en aquellos pacientes que tenían actividad inflamatoria versus aquellos que estaban inactivos en el momento de la extracción Tabla 7.104.

7.5.- Estudio de regresión lineal

Regresión lineal con modelo Tobit : modelo lineal para datos censurados.

Los test serológicos utilizados en la práctica habitual presentan valores por encima de los cuales pierden la linealidad en la detección de títulos de anticuerpos, por lo que el resultado se suele informar como “>X”. Otros test serológicos presentan también un punto de corte inferior por debajo del cual no diferencian valores y estos resultados se notifican como “<Z”. Esta situación se conoce en estadística como datos censurados.

Existe para resolver esta situación un modelo de regresión lineal especialmente diseñado para ello, se denomina modelo Tobit o modelo de regresión lineal múltiple para datos censurados.

7.5.1.- Difteria: Modelo Regresión lineal Tobit .

Se ha construido un modelo de regresión con las siguientes características:

Y (variable dependiente) = Títulos de anticuerpos anti-difteria

Para favorecer la aplicación del modelo se ha realizado una transformación logarítmica de los datos: $Y = \log(\text{TitAc})$.

Variables independientes (predictoras) son: grupo (enfermos, AIJ, EAS), edad, tiempo desde la vacunación, sexo. Se dispone de datos de 120 sujetos.

Sexo Femenino: 59. Sexo Masculino: 6

En cuanto a la censura de datos, hay un 20 % de datos censurados, 20 datos censurados inferiormente (menores o iguales que 0.1) y 4 datos censurados

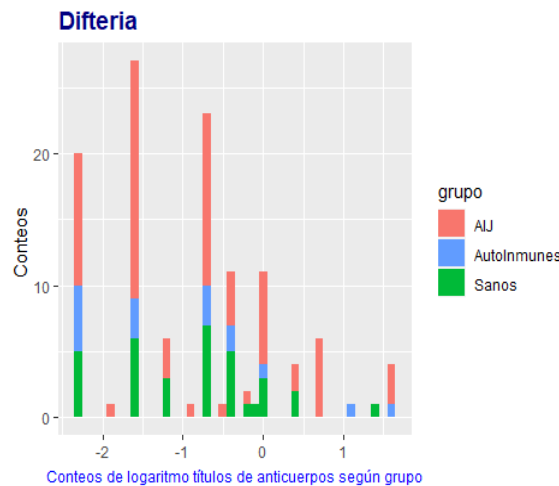


Gráfico 43 Histograma por grupos. Difteria

superiormente (mayores o iguales que 5). Esta censura queda reflejada en Gráfico 43.

Tras la realización de los modelos pertinentes, se ha seleccionado finalmente en siguiente modelo como modelo final, a pesar de que la variabilidad de Y explicada por el mismo es muy baja (0.74%). Ninguno de los coeficientes de regresión alcanza la significación estadística.

Variables modelo final: Edad, grupo (enfermo, AIJ, EAS)

Difteria	Coefficiente regresión (log r)	Coefficiente regresión (r)	IC 95%	p-valor	
AIJ	-0.046	-0.899	(-0.6155, 0.5226)	0.872	NS
EAS	-0.382	-0.415	(-1.2180, 0.4539)	0.370	NS
Edad	0.0388	1.091	(-0.0720, 0.1498)	0.492	NS

Conclusión: No se han encontrado resultados estadísticamente significativos.

7.5.2.- Tétanos: Modelo Regresión lineal Tobit .

Se ha construido un modelo de regresión con las siguientes características:

Y (variable dependiente) = Títulos de anticuerpos anti-tétanos

Dada la ausencia de normalidad den la distribución, se ha realizado una transformación logarítmica de los datos: $Y = \log(\text{TitAc})$.

Variables independientes (predictoras) son: grupo (enfermos, AIJ, EAS), edad, tiempo desde la vacunación, sexo. Se dispone de datos de 120 individuos.

Sexo Femenino: 59. Sexo masculino 6

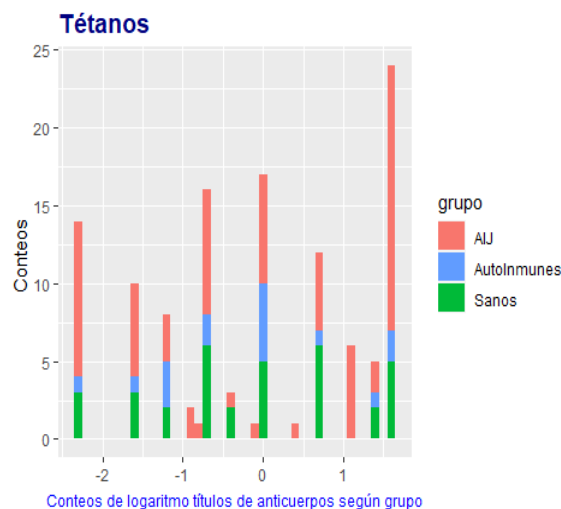


Gráfico 44. Histograma por grupos. Tétanos

Existen 9 datos censurados inferiormente (menores o iguales que 0.1) y 24 datos censurados superiormente (mayores o iguales que 5) El porcentaje de datos censurados es de 31.67% Gráfico 44

Se ha seleccionado el mejor modelo que contiene las siguientes variables: grupo y edad. La variabilidad explicada por este modelo también es baja, un 9.54%. La edad se presenta como una variable influyente estadísticamente significativa, de tal forma que por cada año de edad el valor estimado de Y aumenta en + 1.84 UI/ml .

Variables modelo final: AIJ, EAS, Edad

Tétanos	Coefficiente regresión (log r)	Coefficiente regresión (r)	IC 95%	p-valor	
AIJ	-0.391	-0.406	(-1.1798, 0.3977)	0.117	NS
EAS	-0.934	-0.116	(-2.1052, 0.2359)	0.331	NS
Edad	0.265	1.841	(0.1057, 0.4249)	0.001*	S

7.5.3.- Hib. Modelo Regresión lineal Tobit .

Se ha construido un modelo de regresión con las siguientes características:

Y (variable dependiente) = Títulos de anticuerpos anti-Hib.

Para favorecer la aplicación del modelo se ha realizado una transformación logarítmica de los datos. $Y = \log(\text{TitAc})$.

Variables independientes (predictoras) son: grupo (enfermos, AIJ, EAS), edad, tiempo desde la vacunación, sexo. Se dispone de datos de 73 sujetos: 47 de sexo femenino y

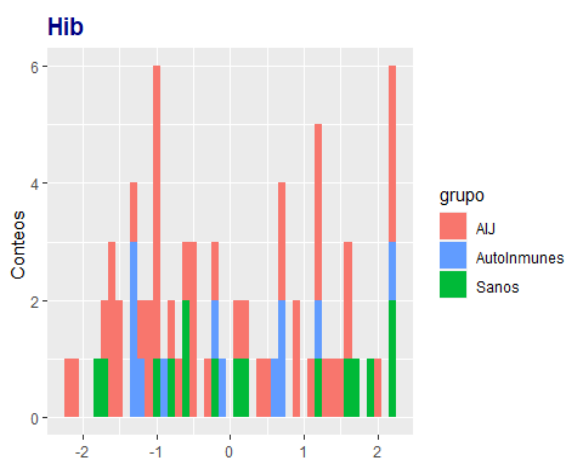


Gráfico 45. Histograma por grupos . Hib

26 de sexo masculino.

Existe solo un 8.2% de datos censurados superiormente (6 datos mayores o iguales a 9). No hay censura inferior (Gráfico 45).

Se ha seleccionado como mejor modelo el que contiene las siguientes variables: Grupo y tiempo desde la vacunación (Tvac). La variabilidad explicada por este modelo de la variable Y (TitAc) es de tan solo un 1.35 %.

Variables modelo final AIJ, EAS, Tvac

Hib	Coefficiente regresión (log r)	Coefficiente regresión (r)	IC 95%	p-valor	
AIJ	-0.447	-0.357	(-1.295, 0.400)	0.301	NS
EAS	-0.481	-0.330	(-1.619, 0.656)	0.407	NS
Tvac (días)	0.00008/día	1.001	(-0.0004, 0.0005)	0.717	NS

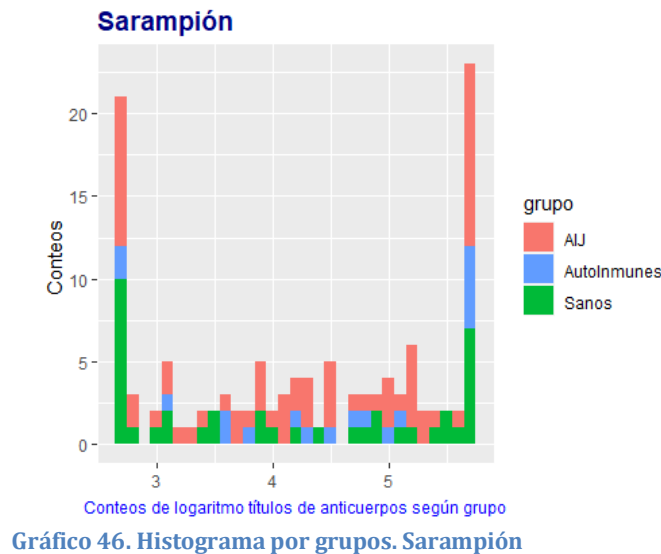
Conclusión: No se han encontrado resultados estadísticamente significativos.

7.5.4.- Sarampión. Modelo Regresión lineal Tobit .

Se ha construido un modelo de regresión con las siguientes características:

Y (variable dependiente)= Títulos de anticuerpos anti-sarampión.

Se ha realizado transformación logarítmica de los datos para favorecer la aplicación del modelo. Variables independientes (predictoras) son: grupo (enfermos, AIJ, EAS), edad, tiempo desde la vacunación, sexo.



Se dispone de datos de 121 individuos, de los cuales tenemos 60 de sexo femenino y 61 de sexo masculino.

En este caso existe censura inferior y superior. En el gráfico tipo histograma se observan claramente estos hechos. Destacar también existe un alto porcentaje de observaciones censuradas: un 36.3%. Hay 21 datos censurados inferiormente (menores o iguales que 15) y 23 datos censurados superiormente (mayores o iguales que 300)(Gráfico 46)

Tras la estimación de modelos, el modelo finalista es el que incluye las variables grupo y tiempo desde la vacunación. Este modelo explica tan solo un 5.7% de la variabilidad de Y.

Variables del modelo final AIJ, EAS, Tvac

Sarampión	Coefficiente regresión (log r)	Coefficiente regresión (r)	IC 95%	p-valor	
AIJ	0.631	0.899	(-0.0657, 1.3288)	0.075	NS
EAS	1.141	0.415	(-0.1174, 2.1646)	0.028*	S
Tvac (días)	-0.000393/día [-0.142/año]	-1.091	(-0.0007,-0.0001)	0.015*	S

Conclusión: Las variables Tvac y grupo influyen de forma estadísticamente significativa en la variable log (TitAC). El valor que se predice para Y (TitAC) es +0.451 UA/ml mayor en el grupo EAS que en el grupo de niños sanos.

Es decir los pacientes de grupo EAS tienen un títulos de anticuerpos que se diferencia del de sanos en +0.451 UA/ml.

En cuanto al tiempo desde la vacunación, se predice que por cada año de edad , los títulos de anticuerpos (Y) de un sujeto disminuyen en 1.09 UA/ml.

7.5.5.- Rubeola. Modelo Regresión lineal Tobit

Se ha construido un modelo de regresión con las siguientes características:

Y (variable dependiente) = Títulos de anticuerpos antidifteria.

Para favorecer la aplicación del modelo se ha realizado transformación logarítmica de los datos: $Y = \log(\text{TitAc})$. Variables independientes (predictoras) son: grupo (enfermos, AIJ, EAS), edad, tiempo desde la vacunación, sexo.

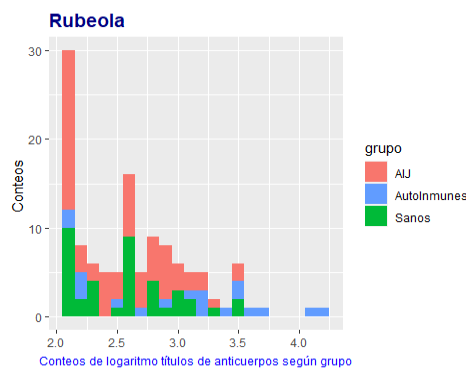


Gráfico 47. Histograma por grupos .Rubeola

Se dispone de los datos de 121 individuos, distribuidos en 60 de sexo femenino y 61 de sexo masculino.

En rubeola existe censura inferior (Y menor o igual a 8), esta censura se ve reflejada en el histograma (Gráfico 47).

Tras la realización de los diferentes modelos se ha seleccionado el siguiente:

Variables modelo final: grupo (enfermos, sanos, EAS), tiempo desde la vacunación (T_{vac}) y sexo. La proporción de la variabilidad de Y explicada por el modelo es de 21.58%, algo mayor que en los modelos previos.

Variables del modelo final AIJ, EAS, Tvac, Sexo

Rubeola	Coefficiente regresión (log r)	Coefficiente regresión (r)	IC 95%	p-valor	
AIJ	0.003	1.007	(-0.2059, 0.2738)	0.781	NS
EAS	0.663	4.602	(0.3164, 1.0110)	0.0001*	S
Tvac	-0.00017/día -0.062/año	-2.26/año	(-0.0003,-0.0001)	0.002*	S
Sexo	0.233	1.71	(0.0194, 0.4479)	0.032*	S

El modelo propuesto detecta que las variables tiempo desde la vacunación y grupo (EAS) influyen de forma significativa en la variable respuesta “Y” (títulos de anticuerpos). De tal forma que:

Sexo femenino: El valor que se predice para Y es +1.71 en mujeres respecto hombres. Es decir, las mujeres tienen un título de de anticuerpos mayor, que se diferencia de la de los hombres en + 1.71 UI/ml.

Grupo: El valor que se predice para Y en el caso de enfermedad autoinmune es +4.602 UI/ml respecto un sujeto que pertenezca al grupo de sanos.

Tiempo desde vacunación: Por cada año que pasa desde la administración de la vacuna se produce una disminución de los títulos de anticuerpos de 2.26 UI/ml.

7.5.6.- Parotiditis. Modelo Regresión lineal Tobit

Se ha construido un modelo de regresión con las siguientes características:

Y (variable dependiente) = Títulos de anticuerpos anti-difteria.

Para favorecer la aplicación del modelo e ha realizado transformación logarítmica de los datos, $Y = \log(\text{TitAc})$. Variables independientes (predictoras) son: grupo (enfermos, AIJ, EAS), edad, tiempo desde la vacunación, sexo.

Se dispone de datos de 121 individuos, de los que Sexo femenino 60, masculino 61.

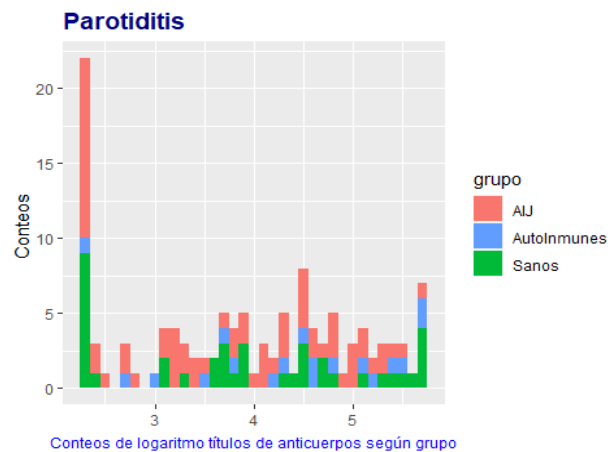


Gráfico 48, Histograma de por grupos. Parotiditis.

En parotiditis hay 21 datos censurados inferiormente (menores o iguales que 10) y 7 datos censurados superiormente (mayores o iguales que 300). Esto supone un 23.14% de datos censurados Gráfico 48.

Tras la comparación de los diferentes modelos se ha seleccionado como finalista el que incluye grupo y tiempo desde la vacunación. Esta modelo explica un 6.05% de la variabilidad de la variable Y (TicAc).

Variables del modelo final AIJ, EAS, Tvac

Parotiditis	Coefficiente regresión (log r)	Coefficiente regresión (r)	IC 95%	p-valor	
AIJ	0.045	1.109	(-0.5330, 0.6240)	0.877	NS
EAS	0.901	7,962	(0.0523, 1.7488)	0.037*	S
Tvac (días)	-0.0002	1,000	(-0.0005, 0.0000)	0.107	NS

El modelo propuesto detecta que la variables grupo (EAS) presenta significación estadística, de tal forma que un individuo que pertenece a ese grupo tiene un título de anticuerpos de +7.9 UA/ml respecto un individuo sano. Esta diferencia es estadísticamente significativa.

7.6.- Evaluación del calendario vacunal y enfermedades infecciosas en la cohorte estudiada.

Tabla 7.105 Calendario vacunal en niños con enfermedad reumática. Adecuación a las recomendaciones vigentes.

Calendario vacunal

Calendario vacunal en niños con enfermedad reumática. Adecuación a las recomendaciones vigentes. Comparación con coberturas vacunales poblacionales.			
	AIJ	EAS	Total
Completo	44 (56.4%)	14 (82.4%)	58 (61.1%)
Con retraso	7 (9.0%)	2 (11.8%)	9 (9.5%)
Incompleto	27 (34.6%)	1 (5.9%)	28 (29.5%)
Total	78	17	95

Se detectó que un 34.6% de los niños no había recibido alguna de las dosis de vacuna recomendada en el calendario vacunal Tabla 7.105.

La vacuna más afectada fue la triple vírica, a 15 niños les faltaba al menos una dosis, 5 niños no había recibido al menos 1 dosis de tétanos-difteria y en 13 casos faltaba al menos una dosis de la vacuna de Hib,

Enfermedades Infecciosas Inmunoprevenibles.

Se recogieron las enfermedades inmunoprevenibles que habían padecido los niños desde el nacimiento hasta la fecha de inclusión Tabla 7.106.

Ninguno había tenido ninguna enfermedad inmunoprevenible por alguna de las vacunas evaluadas este trabajo.

Sí que se registró que un 50% había tenido varicela referida por los padres y un 10% algún episodio de neumonía, todas en el grupo de enfermos, solo 1 de ellos con confirmación etiológica de neumococo.

Tabla 7.106. Episodios infecciosos inmunoprevenibles

Número de episodios infecciosos inmunoprevenibles en cada grupo			
	Sanos n=39	AIJ n=88	EAS n=21
Varicela	16	54	13
Neumonía etiología no filiada	0	13	2
Neumonía neumocócica	0	0	1

Enfermedades infecciosas no inmunoprevenibles

Se registraron también los episodios infecciosos referidos por la familia o que constaban en la historia del niño desde el nacimiento hasta la fecha de inclusión Tabla 7.107.

En relación a las enfermedades infecciosas no inmunoprevenibles, se cuantificaron 20 episodios de Otitis media aguda, casi todos ellos en el grupo con EAS. Cabe destacar que esta patología podría haberse incluido en el apartado previo dado que la vacuna neumocócica y de Hib reduce su incidencia.[125] Solo 16 niños habían recibido al menos 1 dosis de vacuna antineumocócica conjugada. Se registraron 2 de infección por el VEB, 3 herpes zoster y una candidiasis vaginal recurrente en el grupo de enfermos.

Tabla 7.107. Episodios infecciosos no inmunoprevenibles

Número de episodios infecciosos no inmunoprevenibles en cada grupo			
	Sanos n=39	AIJ n=88	EAS n=21
Otitis media aguda	2	4	12
Infección VEB	0	2	0
Meningitis vírica	0	1	0
Hidradenitis	0	1	0
Herpes Zoster	0	2	1
Infección por Salmonella	0	0	1
Candidiasis vaginal recurrente	0	1	0

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las vacunas son un recurso importante para prevenir las infecciones. Los pediatras y especialmente los reumatólogos pediátricos son los encargados de velar porque los niños con enfermedades reumáticas estén lo mejor preparados para afrontar el “encuentro” con un agente infeccioso. Para ello es necesario identificar si existen enfermedades u otras variables de exposición que puedan disminuir la eficacia de estas vacunas.

Aunque existen estudios que han evaluado las respuestas vacunales, excepto un estudio [144], todos evalúan plazos cortos de respuesta, por lo que existe poca evidencia en la actualidad que apoye que el calendario vacunal es suficiente y adecuado para que estos niños continúen estando protegidos cuando crezcan.

En este contexto y con el objetivo de poder dar respuesta a algunas de las incógnitas que existen hoy en día, se ha desarrollado este trabajo.

Desafortunadamente existen pocos trabajos con los que poder comparar nuestros resultados, aunque algunos estudios a corto plazo puedan también servir de guía.

Para ello, desde una unidad de reumatología pediátrica de alta complejidad, se seleccionó una muestra de pacientes de forma consecutiva y se compararon sus resultados con los de niños sanos, de su misma área de salud y por tanto con los mismos calendarios vacunales y condiciones epidemiológicas.

Muestra

Problemas en la consecución del tamaño muestral.

Durante el reclutamiento, diversas incidencias afectaron el tamaño muestral previsto según metodología . Solo se pudo incluir en el estudio algo más de 2/3 de los que inicialmente se seleccionaron. Esto ha interferido con la probabilidad de conseguir resultados estadísticamente significativos y ha dificultado la interpretación de los resultados.

En el caso de los niños sanos, la sobrecarga asistencial, cambios en el departamento de salud de los pediatras que colaboraban en el estudio y el hecho de que solo cumplieran criterio de inclusión aquellos niños sanos a los que se iba a realizar analítica por otro motivo fueron los principales problemas que pudieron influir en esto.

La investigación en pediatría supone una serie de aspectos éticos y legales que en ocasiones dificultan su realización. La dificultad para incluir niños sanos en los estudios es un problema ampliamente conocido, sobre todo si implica la realización de procedimientos dolorosos o que sin serlo puedan generar estrés [154][155]. Este hecho ha quedado reflejado en los resultados del estudio, que se caracterizan por un escaso tamaño muestral del grupo de niños sanos.

El reclutamiento de los pacientes fue también complejo, y tampoco se pudo alcanzar el número de pacientes previsto.

Además la dificultad para el acceso a los registros vacunales, muchas de las veces solo disponibles en un formato electrónico incompleto, y los problemas con algunas muestras serológicas tras un traslado del hospital, que dificultó su control, fueron algunos de los factores influyentes.

Destaca el pequeño tamaño del grupo de pacientes con EAS, probablemente relacionado con la baja prevalencia de esta enfermedad [72].

Características de los grupos

Niños sanos:

En cuanto a las características basales, se observa una prevalencia de sexo masculino llamativa, probablemente relacionada con las unidades desde las que se les propuso la participación. Un porcentaje elevado de niños sanos procedían de las unidades quirúrgicas. Muchas de las cirugías menores, no asociadas a síndrome complejo u otras malformaciones graves que se realizan en niños son de tipo genito-uroológico y suelen darse en varones. La accesibilidad a la unidad de reumatología, debido a factores de cercanía en la ubicación, pudo favorecer una mayor inclusión de paciente desde estas unidades que desde AP.

En cuanto a información no recogida, cabe destacar que en muchos de los sujetos el motivo de la realización de la analítica se desconoce. Esto a priori no parece que pueda ser un problema dado que se instruyó a los demás investigadores sobre las

características que debían tener los niños para poder ser incluidos. La ausencia del motivo de analítica en un número alto de niños incluidos desde los centros de salud, se relaciona probablemente con la sobrecarga asistencial.

Enfermos

Se observa una prevalencia del sexo femenino, que es lo habitual en las enfermedades reumáticas [33,72].

En cuanto al los subtipos de AIJ el más frecuente en este estudio ha sido la AIJ poliarticular (27.6%) FR negativo seguida de la forma oligoarticular (25.3%). Esta relación está algo invertida respecto a la hallada en otros estudios donde la oligoarticular tiene una prevalencia de 27-56% según las diferentes series y la poliarticular FR negativo de un 11-25% del total de niños con AIJ., aunque ambas proporciones son proporciones esperadas. Esto probablemente se deba al azar y no a que el área del que proceden tenga una prevalencia diferente de las formas de AIJ [38,156].

Llama la atención el bajo porcentaje de pacientes con AIJ con ANA positivo (28%), especialmente la forma oligoarticular (solo un 25%) con respecto a lo descrito en la literatura (hasta un 50% de pacientes con ANA + que se eleva al 75% en la forma oligoarticular) [38,156]. Esto podría disminuir la representatividad del grupo de estudio respecto a la población habitual de una consulta de reumatología, donde es la forma más frecuente (y generalmente también la más leve)[156,157] . El porcentaje de niños con uveítis es similar al descrito en otros trabajos, a pesar de que el porcentaje de niños ANA positivo es bajo[40,158]

Hay un predominio de niños con la enfermedad en remisión, que es lo habitual en la práctica clínica. Solo un 20% tenía algún tipo de actividad, en general de baja intensidad. En el grupo de EAS este porcentaje era algo mayor.

En cuanto al tratamiento, destaca el elevado porcentaje de tiempo que estos pacientes han estado expuestos a al menos un fármaco para conseguir mantener la remisión clínica. Sin embargo no hemos encontrado diferencias entre los que lo recibían y los que no aunque si que había una tendencia a títulos algo menores en las vacunas de sarampión, rubeola y parotiditis en los que lo habían recibido más de 6 meses. El

tiempo acumulado de corticoterapia, teniendo en cuenta las recomendaciones actuales de limitar su uso, es alto también, probablemente relacionado con que algunos de ellos fueron diagnosticados antes de la aparición de los fármacos biológicos. [159]. Es probable que los pacientes que ahora se atienden en las consultas reciban dosis más bajas y durante un menor tiempo y los efectos que pudieran estar asociados a su uso sean más tenues. En cuanto al porcentaje de pacientes que necesitan un fármaco biológico, la proporción de niños que lo reciben es algo mayor (50.5%) a lo descrito en otras series, en las que entre un 30-40% no responden adecuadamente a un FAME no biológico. [160–162]. Esto podría ser debido al largo tiempo de enfermedad incluido para cada uno de los pacientes o también a las apariciones de nuevas recomendaciones a favor de una introducción más precoz de fármacos biológicos [162].

Variable principal del estudio TitAC

Características de la variable

La variable de estudio TitAc presenta una distribución muestral en todas las vacunas compleja de analizar con las técnicas estadísticas más habituales, debido a su marcada asimetría, a la presencia de valores extremos y de datos censurados. Ha sido necesario buscar métodos de análisis que se adaptaran a sus características. Las aproximaciones en la literatura para resolver el problema de la censura en los datos son variadas. Desde tomar puntos intermedios de los intervalos, hasta equiparar valores a los límites proporcionados por los test serológicos [137]. Otros estudios ni siquiera indican de qué forma han resuelto el problema o aplican modelos que no ajustan bien las características de las muestras lo cuál podría hacer más difícil la interpretación [144].

En cuanto a la medida de valor central, existen diversas opciones para casos de distribuciones anómalas, con valores alejados. En este caso se seleccionó la media geométrica para facilitar la comparación con otros trabajos [137].

Para poder realizar regresión lineal con datos censurados el modelo Tobit, permite trabajar con datos censurados [163,164]. En esta tesis nos encontramos con dicha situación, el rango de la variable dependiente TitAC está limitado y deben usarse modelos que tengan en cuenta este hecho.

Sanos vs enfermos

A pesar de no haber resultados estadísticamente significativos cuando se compara el grupo de enfermos con los niños sanos, debido probablemente al reducido tamaño muestral sobre todo del grupo control, se aprecia una tendencia a una menor GMT en pacientes versus sanos en las vacunas frente a tétanos, difteria y Hib. Sin embargo en el caso del sarampión se aprecia una mayor GMT en enfermos. Si comparamos con el estudio de M.W Heijstek, los resultados apuntan en la misma dirección donde sí que encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo sano en tétanos, difteria, parotiditis y rubeola y favor de los niños con AIJ en sarampión [144]. Sin embargo, ese estudio solo incluye pacientes con AIJ.

Sanos vs AIJ vs EAS

Cuando comparamos por subgrupos Sanos, AIJ y EAS, el grupo EAS comienza a diferenciarse de los otros dos, que se comportan de una forma más similar entre sí.

La GMT de anticuerpos en los niños con EAS presenta una tendencia, no significativa, a unos valores menores que los otros dos grupos en el caso de las vacunas de tétanos, difteria y Hib.

En el caso de las vacunas de sarampión, rubeola y parotiditis, cuando se comparan los tres grupos con un test de ANOVA no paramétrico, muestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos en los títulos de anticuerpo para rubeola y parotiditis.

Este resultado parece estar relacionado principalmente con el comportamiento del grupo EAS. Este grupo presenta una mayor GMT que los niños con AIJ en las vacunas sarampión, rubeola y parotiditis que alcanza significación estadística en estas dos últimas.

Esto podría estar relacionado con el mecanismo de acción de cada grupo de vacunas. Como vimos previamente, las de virus vivos atenuados son mucho más inmunógenas y generan mejor respuesta a largo plazo que las vacunas con toxinas o polisacáridos

conjugados, de tal forma que la respuesta a largo plazo podría verse menos afectada por factores externos [14,110] Podría estar condicionado también por la hipergammaglobulinemia que presentan los pacientes con EAS secundaria a su enfermedad de base (IgG 1348 SD 397.7 EAS vs IgG 1145 211 SD AIJ en este trabajo) [72].

Los pacientes con AIJ han mostrado en este trabajo de forma consistente unos niveles de anticuerpos similares o algo más bajos (diferencia no estadísticamente significativa) que los niños sanos, excepto para el sarampión aunque ninguna diferencia alcanza significación estadística debido al tamaño muestral. Como comentábamos previamente la tendencia de la GMT de las diferentes vacunas es similares al estudio M.W Heijstek (no podemos compara Hib ya que no la incluían) [144]. Sin embargo difiere de un estudio reciente en pacientes con AIJ tipo ERA con anti-TNF demostró una pérdida acelerada de anticuerpos frente a sarampión respecto a los niños a 3 años desde la dosis de recuerdo, sin que se detectaran diferencias antes del inicio del anti-TNF [140]. Es posible que este grupo tenga un comportamiento diferente dentro del grupo AIJ. No hemos podido realizar estudio por grupos de AIJ por el pequeño tamaño muestral.

Esta situación, que se refleja en las tablas 7.9, 7.10 y 7.11, se visualiza de forma más evidente mediante el gráfico de elipses de colores. De tal forma que los niños sanos y con AIJ parecen comportarse de una forma más similar entre ellos que con el grupo de AES. Probablemente esto esté condicionado por la fisiopatología y alteraciones inmunológicas propias de cada una de las enfermedades [23,53].

Los resultados se confirman tras realizar ajuste por sexo, edad y Tvac, mediante regresión múltiple con el modelo Tobit, presentando el grupo de AES mayores títulos de anticuerpos para las vacunas sarampión, rubeola y parotiditis de forma estadísticamente significativa, mientras que no se detectan diferencias en el resto de vacunas ni grupos.

Las gráficas de GMT por intervalos de edad, muestran una GMT inesperadamente elevada en el grupo de 15 años con EAS para las vacunas de rubeola y parotiditis que

no parece tener una causa evidenciable. Se revisó, sin encontrar, si en algún caso pudo haber habido una revacunación no recogida inicialmente. Además este incremento no se ve en el caso de la serología del sarampión y estas vacunas se suelen administrar de forma conjunta como triple vírica.

Tampoco parece que se pueda relacionar con un brote, ya que es improbable un brote de 2 enfermedades diferentes y que solo afecte a niños con EAS. Tampoco presenta ningún paciente con valores extremos que pudiera incrementar exageradamente la GMT.

Probablemente el resultado tenga que ver con la forma de responder el sistema inmune individualmente, en niños con EAS a ese tipo de vacuna, generando una hipergammaglobulinemia.

En este gráfico se observa también el efecto de la revacunación de tétanos a los 15 años de la vacuna de tétanos y difteria, con un pico en el grupo de niños sanos llamativamente mayor que en los niños con AIJ y EAS. La menor respuesta a la revacunación también ha sido descrita en otros estudio [144,165].

Variables predictoras:

Género:

Se han observado diferencias según género en títulos de anticuerpos en la vacuna de la rubeola en AIJ. La GMT de las niñas eran significativamente mayores que la de los hombres. Este dato se confirma también tras la aplicación de regresión lineal. Esta diferencia de género ha sido descrita en otras publicaciones. Algunos trabajos en niños sanos han encontrado pequeñas diferencias no estadísticamente significativas mientras que el trabajo en niños con AIJ no las han detectado [121,144].

Uveítis:

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con o sin diagnóstico de uveítis para las diferentes vacunas. Sin embargo se aprecia una tendencia a mayores títulos de anticuerpos en los casos de vacunas no atenuadas que no se perciben en el caso de las vacunas de virus vivos con excepción de la rubeola. La presencia de una forma más agresiva de la enfermedad y la necesidad, en ocasiones, de un tratamiento más intenso en los niños con uveítis podría tener relación con los

resultados encontrados si se confirmaran en estudios con mayor tamaño muestral [43].

Tratamiento:

No se ha encontrado evidencia que apoye que el tiempo total de tratamiento acumulado aumente el riesgo de pérdida de anticuerpos en ninguna de las vacunas evaluadas, ni tampoco esta correlación fue estadísticamente significativa cuando se realizó el análisis según los diferentes fármacos (datos no mostrados). Sin embargo en el caso de la rubeola, el tratamiento con fármaco biológico si que mantenía diferencias entre aquellos que lo habían recibido menos o más de 6 meses. Esta variable no ha sido estudiada, al menos hasta donde se ha podido conocer, en otros trabajos, que generalmente solo analizan la presencia o ausencia de fármaco.

Sin embargo el tipo de tratamiento administrado y llevar algún tratamiento en el momento de la extracción analítica si que se ha identificado en este estudio como un factor de riesgo para menores títulos de anticuerpos, sobre todo en el caso de los fármacos biológicos (principalmente anti-TNF) que alcanzan la significación estadística en algunos casos:

- Es el caso de la vacuna frente Hib, en el que llevar tratamiento anti-TNF en el momento de la analítica se relacionó de forma estadísticamente significativa con un menor título de anticuerpos. Haberlo llevado en algún momento también parece influir en el título de anticuerpos pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.
- En el caso de la rubeola se encontraron diferencias entre grupos a favor del que no lo había recibido en todas las situaciones planteadas: haberlo llevado alguna vez, llevarlo un tiempo corto vs tiempo, llevarlo en el momento de la analítica o llevar tratamiento combinado).
- Por último, en el caso de la parotiditis, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que lo llevaba y el que no en el momento de la serología.

La influencia de los fármacos biológicos sobre la inmunidad de los pacientes pediátricos que los reciben es una preocupación recurrente. Se han relacionado con un

aumento del riesgo infeccioso. Sin embargo, desde el punto de vista de las vacunas, su influencia no es del todo conocida. En los últimos años se han realizado publicaciones que ponen de manifiesto una menor concentración de anticuerpos en niños que los reciben, aunque no parece influir en las tasas de seroprotección. Estos resultados son consistentes con los resultados que describimos en este trabajo. [11,140,166]

El tratamiento con corticoides no se relaciona en ningún caso de forma estadísticamente significativa con unos niveles de anticuerpos más bajo aunque sí que se observa una tendencia a un menor título de anticuerpos en los grupos que lo habían recibido en 4 de las 6 vacunas: tétanos, Hib, sarampión y rubeola y en aquellos que lo habían recibido más de 6 meses en sarampión, rubeola y parotiditis.

La utilización de FAMES no se ha asociado a resultados diferentes entre las diferentes vacunas.

Diagnóstico previo a la administración de vacunas versus diagnóstico posterior:

Los resultados no alcanzan significación estadística salvo en el grupo de rubeola que recibió anti TNF, en el que el diagnóstico anterior a la vacunación se relaciona con mayores títulos de anticuerpos. Este resultado, a pesar de alcanzar la significación estadística no posee plausibilidad biológica y debemos plantearnos que pueda haber alguna otra variable que afecte como por ejemplo la edad, o estar recibiendo o no tratamiento biológico en el momento de la extracción.

Actividad de la enfermedad :

No se ha podido demostrar que la presencia de actividad de la enfermedad influya de forma estadísticamente significativa. Sin embargo sí que existe una tendencia a la presencia de títulos más altos en los niños con AIJ y actividad de la enfermedad.

Este aumento de anticuerpos durante las fases activas de la enfermedad han sido descritas en otros trabajos [144]

Calendario vacunal:

La tasa de cobertura vacunal de los pacientes incluidos en el estudio, que aportaron su calendario vacunal o pudimos acceder mediante registro electrónico, presentaron una tasa de cobertura vacunal similar a la referida en otros trabajos (65% en este caso y entre 60-70% de cobertura vacunal en la literatura) [150,151] .

Debilidades y fortalezas del estudio

Debilidades

El mayor problema de este trabajo es el pequeño tamaño muestral, sobre todo del grupo control, que ha condicionado la dificultad para detectar diferencias y para poder aplicar y obtener mejores modelos predictivos. Aún así se han conseguido detectar diferencias en algunos casos.

No se ha podido realizar estudio por subgrupos de AIJ y es probable que el comportamiento no sea el mismo en todos ellos, ya en la literatura se han descrito niveles de anticuerpos más bajos a corto plazo en niños con AIJ tipo ERA para las vacunas sarampión y rubeola [140].

Hubiera sido interesante , y de hecho ya se ha planteado para realizarlo en un futuro, realizar un estudio de regresión –modelo predictivo para las variables en pacientes con AIJ, ya que mejoraría la información obtenida del análisis bivariante. Sería interesante para ello, incrementar el tamaño muestral.

Fortalezas

Este estudio evalúa a largo medio largo plazo la respuesta vacunal en niños con enfermedades reumáticas. Solo existe un estudio más que valúa esto. Y de hecho es el primero que evalúa la vacuna de Hib.

El hecho de introducir pacientes con diferentes enfermedades ha permitido visualizar que los niños con AIJ y EAS se comportan de forma diferente y que por tanto deberían ser evaluados de forma independiente en los estudio de inmunogenicidad.

Se han analizado (aunque sin encontrar resultados estadísticamente significativos) algunas variables que no se han evaluado en otros trabajos y que podría ser interesante conocer como por ejemplo el tiempo total de exposición al tratamiento.

Ha permitido impulsar la concienciación sobre la importancia de la vacunación y ha promovido la actualización de los calendarios vacunales de los sujetos participantes, muchas veces “olvidados” entre la vorágine de la actividad asistencial en el sistema público de salud.

CONCLUSIONES

- 1.- No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el título de anticuerpos ni en la tasa de seroprotección entre sanos y enfermos, sin embargo, se observa una tendencia a una menor GMT en los niños con AIJ frente a niños sanos en las vacunas difteria, tétanos, Hib, rubeola y parotiditis y en niños con EAS frente a sanos en difteria, tétanos y Hib.
- 2.- El grupo EAS presenta una mayor GMT, ajustada por sexo, edad y tiempo desde la vacunación, mediante regresión múltiple con el modelo Tobit, que los niños sanos y el grupo AIJ, para las vacunas sarampión, rubeola y parotiditis de forma estadísticamente significativa, mientras que no se detectan diferencias en el resto de vacunas ni grupos.
- 3.- La respuesta vacunal en el grupo de EAS se comporta de una forma diferente a la del grupo AIJ, mostrando este último más similitud con los niños sanos.
- 4.- El uso de fármacos biológicos, especialmente los anti-TNF, podrían influir en los títulos de anticuerpos y convertir a estos pacientes en niños más vulnerables.
- 5.- La tasa de cobertura vacunal, aunque similar a la de otros trabajos, es menor de lo que cabría desear.
- 6.- No se han detectado casos de enfermedad inmunoprevenible para las vacunas evaluadas.

9. NUEVOS PROYECTOS, NUEVOS CAMINOS.

La respuesta vacunal es altamente compleja. La evaluación aislada de los títulos de anticuerpos olvida gran parte de los mecanismos que participan en su generación y mantenimiento y que complementan la inmunidad ante los microorganismos.

Una pregunta que queda sin resolver es si los anticuerpos que generan estos pacientes son igual de eficaces que los de los niños sanos o si a pesar de estar más elevados presentan características que los hace disfuncionales.

Otra pregunta que surge es si es suficiente garantía en este tipo de enfermedad unos niveles de anticuerpos elevados para conferir protección. En este sentido podría ser de utilidad realizar también en trabajos futuros evaluación de la respuesta celular.

Sería interesante realizar estudios con una elevado tamaño muestral, que permita realizar ajustes multivariantes más extensos en los niños con enfermedades reumáticas, con el objetivo de identificar grupos más vulnerables que pueden requerir estrategias vacunales diferentes o evaluaciones periódicas de su situación inmune.

A pesar de que este trabajo ha evaluado un tiempo desde la vacunación bastante prolongado, no existen datos a muy largo plazo sobre la inmunogenicidad vacunal en pacientes que comienzan con una enfermedad reumática en la edad pediátrica. Esto puede ser de especial relevancia cuando estos niños se conviertan en viajeros a zonas donde la cobertura vacunal no es tan alta y la inmunidad de rebaño no juega a su favor.

Probablemente es también responsabilidad de los pediatras cuidar del futuro de los pacientes pediátricos e impulsar la concienciación sobre la importancia de la vacunación y de mantener una adecuada protección vacunal en la edad adulta.

Y como pediatra que es la autora de esta tesis, se da por aludida.

10. Bibliografía

- [1] C. Malattia, A. Martini, Juvenile idiopathic arthritis, in: *The Autoimmune Diseases*, 6th edition (2020) 675-690. doi:10.1016/B978-0-12-812102-3.00035-X.
- [2] Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep;29(5):523-529. doi: 10.1097/BOR.0000000000000417. PMID: 28538013.
- [3] A. Nagy, P. Mátrai, P. Hegyi et al., The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Jan 18;17(1):4. doi: 10.1186/s12969-019-0305-x. PMID: 30658717; PMCID: PMC6339290.
- [4] R.D. Castillo, W. De La Pena, K.A.B. Marzan, Diagnosis and management of infectious complications of childhood rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Apr;15(4):322. doi: 10.1007/s11926-013-0322-6. PMID: 23443616.
- [5] T. Beukelman, F. Xie, L. Chen et al., Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2773-80. doi: 10.1002/art.34458. PMID: 22569881; PMCID: PMC3409300.
- [6] J.B. Brunelli, A.R. Schmidt, A.M.E. Sallum et al., High rate of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients under biologic therapy in a real-life setting, *Mod. Rheumatol*. (2018) 28:264-270. doi:10.1080/14397595.2017.1349059.
- [7] D. Aygun, S. Sahin, A. Adrovic et al., The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: 1-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2019 Apr;38(4):1025-1030. doi: 10.1007/s10067-018-4367-9. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30448935.
- [8] T. Welzel, A. Wörner, U. Heininger, Reiseimpfungen bei rheumatischen Erkrankungen : Besonderheiten bei Kindern und Erwachsenen [Travel vaccinations in rheumatic diseases : Specific considerations in children and adults]. *Z Rheumatol*. 2020 Nov;79(9):865-872. German. doi: 10.1007/s00393-020-00852-w. PMID: 32845394; PMCID: PMC7648002. .
- [9] Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jul;17(7):46. doi: 10.1007/s11926-015-0519-y. PMID: 26025339; PMCID: PMC4449376.

- [10] M.C. Esmeralda Nuñez, Laura Fernández, Vacunación en niños con enf. reumáticas. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Infecciones de SERPE con el aval del Comité Asesor de Vacunas de la AEP, <https://Www.Reumaped.Es/Index.Php/Recursos/Reumatologia-Pediatrica-Descargas>. (2018).
- [11] Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021, *Ann. Rheum. Dis. Publ. Online*. June 20 (2022) 1–13.
- [12] C.R. Sudfeld, A.M. Navar, N.A. Halsey, Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment, *International Journal of Epidemiology*, Volume 39, Issue suppl_1, April 2010, Pages i48–i55 doi:10.1093/ije/dyq021.
- [13] M. Doherty, P. Buchy, B. Standaert et al., Vaccine impact: Benefits for human health. *Vaccine*. 2016 Dec 20;34(52):6707-6714. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.025. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27773475. doi:10.1016/j.vaccine.2016.10.025.
- [14] V. Vetter, G. Denizer, L.R. Friedland et al., J. Krishnan, M. Shapiro, Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med*. 2018 Mar;50(2):110-120. doi: 10.1080/07853890.2017.1407035. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29172780.
- [15] D. Stevanovic, G. Susic, Health-related quality of life and emotional problems in juvenile idiopathic arthritis. *Qual Life Res*. 2013 Apr;22(3):607-12. doi: 10.1007/s11136-012-0172-0. Epub 2012 Apr 7. PMID: 22485026.
- [16] K.L. Shaw, T.R. Southwood, C.M. Duffy et al. Health-related quality of life in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr 15;55(2):199-207. doi: 10.1002/art.21852. PMID: 16583399.
- [17] S. Thierry, B. Fautrel, I. Lemelle et al., Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014 Mar;81(2):112-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.003. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24210707.
- [18] D. Pineles, A. Valente, B. Warren et al., Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Oct;20(11):1187-92. doi: 10.1177/0961203311412096. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21768176.
- [19] J. Couture, E.D. Silverman, Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus, *Curr. Opin. Rheumatol*. 28 (2016) 488–496. doi:10.1097/BOR.0000000000000317.

- [20] R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners et al., International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):390-2. PMID: 14760812.
- [21] A. Martini, A. Ravelli, T. Avcin et al., Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus, *J. Rheumatol.* 2019 Feb;46(2):190-197. doi: 10.3899/jrheum.180168.
- [22] B.J. Prakken, S. Albani, Using biology of disease to understand and guide therapy of JIA. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Oct;23(5):599-608. doi: 10.1016/j.berh.2009.07.003. PMID: 19853826.
- [23] J.Y. Leong, Y.J. Guan, S. Albani et al., Recent advances in our understanding of the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis and their potential clinical implications, *Expert Review of Clinical Immunology*, 14:11, 933-944, DOI: 10.1080/1744666X.2018.1529757
- [24] L.L. dos Santos-Neto, M.F. Polcheira, C. Castro et al., Alta parasitemia pelo *Trypanosoma cruzi* em paciente com lúpus eritematoso sistêmico [Trypanosoma cruzi high parasitemia in patient with systemic lupus erythematosus]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 Sep-Oct;36(5):613-5. Portuguese. Epub 2003 Oct 21. PMID: 14576877.
- [25] E. Marasco, A. Aquilani, S. Cascioli et al., Switched Memory B Cells Are Increased in Oligoarticular and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Their Change Over Time Is Related to Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*, 70: 606-615. <https://doi.org/10.1002/art.40410>.
- [26] Q. Zhao, L.K. Jung, Frequency of CD19+CD24hiCD38hi regulatory B cells is decreased in peripheral blood and synovial fluid of patients with juvenile idiopathic arthritis: a preliminary study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Jul 4;16(1):44. doi: 10.1186/s12969-018-0262-9. PMID: 29973221; PMCID: PMC6033228.
- [27] N. Bruck, A. Schnabel, C.M. Hedrich, Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol.* 2015 Jul;159(1):72-83. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.018. Epub 2015 May 6. PMID: 25956529.
- [28] M.B. Jordan, D. Hildeman, J. Kappler et al., An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the

disorder. *Blood*. 2004 Aug 1;104(3):735-43. doi: 10.1182/blood-2003-10-3413. Epub 2004 Apr 6. PMID: 15069016.

[29] A.M. Rosenberg, Do we need a new classification of juvenile idiopathic arthritis? *Clin Immunol*. 2020 Feb;211:108298. doi: 10.1016/j.clim.2019.108298. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31706029.

[30] A. Ravelli, A. Martini, Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767-778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8. PMID: 17336654.

[31] P.J. Manners, C. Bower, Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol*. 2002 Jul;29(7):1520-30. PMID: 12136914.

[32] B.A. Gare, A. Fasth, Epidemiology of juvenile chronic arthritis in southwestern Sweden: A 5- year prospective population study. *Pediatrics*. 1992 Dec;90(6):950-8. PMID: 1437440.

[33] C. Modesto, J. Antón, B. Rodriguez et al., Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010 Nov;39(6):472-9. doi: 10.3109/03009741003742722. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20858139.

[34] E. Berthold, B. Månsson, R. Kahn, Outcome in juvenile idiopathic arthritis: a population-based study from Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2019 Oct 28;21(1):218. doi: 10.1186/s13075-019-1994-8. PMID: 31661011; PMCID: PMC6816211.

[35] B. Prakken, S. Albani, A. Martini, Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2138-49. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60244-4. PMID: 21684384.

[36] M. Espinosa, B.S. Gottlieb, Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rev*. 2012 Jul;33(7):303-13. doi: 10.1542/pir.33-7-303. PMID: 22753788.

[37] L. Martínez Mengual, J.M. Fernández Menéndez, G. Solís Sánchez et al., Estudio epidemiológico de artritis idiopática juvenil en el Principado de Asturias: presentación de la casuística en los últimos dieciséis años [Epidemiological study of juvenile idiopathic arthritis in the last sixteen years in Asturias (Spain)]. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Jan;66(1):24-30. Spanish. doi: 10.1157/13097354. PMID: 17266851.

[38] A. Ravelli, E. Felici, S. Magni-Manzoni et al., Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):826-32. doi: 10.1002/art.20945. PMID: 15751057.

- [39] R.K. Saurenmann, A. V. Levin, B.M. Feldman et al., Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1824-8. doi: 10.1002/art.27416. PMID: 20178126.
- [40] M.J. Ho, R.K. Saurenmann, P.N. Tyrrell et al., The impact of ANA titer levels on risk of uveitis development in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum.* (2011).
- [41] L. Rossi-Semerano, I. Koné-Paut, Is Still's Disease an Autoinflammatory Syndrome? *Int J Inflam.* 2012;2012:480373. doi: 10.1155/2012/480373. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22611516; PMCID: PMC3350968.
- [42] C.A. Wallace, E.H. Giannini, B. Huang et al., American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Jul;63(7):929-36. doi: 10.1002/acr.20497. PMID: 21717596.
- [43] S. Appenzeller, J. de Carvalho, J.H. Yamamoto et al., A.W. Silva De Souza, Uveitis in Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and treatment, in: *Adv. Eye Res.*, 2011.
- [44] A. Klein, A. Klein, K. Minden et al., Treat-to-target study for improved outcome in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):969-974. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216843. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32299797.
- [45] E.H.P. Van Dijkhuizen, N.M. Wulffraat, Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov;74(11):1996-2005. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205265. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24962873.
- [46] C.A.P.R.I.T.O. (PRINTO) Burrone M., Mazzoni M., Naddei R., et al. , Looking for the best strategy to treat children with new onset juvenile idiopathic arthritis: presentation of the “comparison of STep-up and step-down therapeutic strategies in childhood ARthritis” (STARS, *Pediatr Rheumatol Online J.* 20 (2022) 80.
- [47] S. Azevedo, J. Tavares-Costa, A.T. Melo et al., Predictive factors of relapse after methotrexate discontinuation in juvenile idiopathic arthritis patients with inactive disease, *Acta Reumatol. Port.* 1 (2022) 12–20.
- [48] A. García-Fernández, A. Briones-Figueroa, L. Calvo-Sanz et al. , Evaluation of flare rate and reduction strategies for bDMARDs in juvenile idiopathic arthritis: real world data from a single-centre cohort, *Rheumatol. Int.* 42 (2022) 1133–1142. doi:10.1007/s00296-022-05108-1.

- [49] P. Pratsidou-Gertsi, M. Trachana, G. Pardalos et al., A follow-up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Nov-Dec;28(6):919-22. Epub 2011 Jan 4. PMID: 21205467.
- [50] J. Postępski, K. Kobusińska, E. Olesińska et al., Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept. *Rheumatol Int*. 2013 Oct;33(10):2657-60. doi: 10.1007/s00296-012-2468-3. Epub 2012 Jul 21. PMID: 22821261; PMCID: PMC3782656.
- [51] D.J. Lovell, A.L. Johnson, B. Huang et al., Risk, Timing, and Predictors of Disease Flare After Discontinuation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Children With Polyarticular Forms of Juvenile Idiopathic Arthritis With Clinically Inactive Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Sep;70(9):1508-1518. doi: 10.1002/art.40509. Epub 2018 Jul 25. PMID: 29604189; PMCID: PMC6115300.
- [52] D. Dimopoulou, M. Trachana, P. Pratsidou-Gertsi et al., Predictors and long-term outcome in Greek adults with juvenile idiopathic arthritis: A 17-year continuous follow-up study, *Rheumatol. (United Kingdom)*. 56 (2017) 1928–1938. doi:10.1093/rheumatology/kex265.
- [53] L. Pan, M.P. Lu, J.H. Wang et al., Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus, *World J. Pediatr.* (2020) 16(1):19-30. doi:10.1007/s12519-019-00229-3.
- [54] T. Morgan, L. Watson, L. McCann et al., Children and adolescents with SLE: not just little adults, *Lupus*. 22 (2013) 1309–1319. doi:10.1177/0961203313502863.
- [55] N. Groot, N. De Graeff, T. Avcin et al., European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1788-1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28630236.
- [56] I.A. Colmán, G. Avila, M.E. Acosta et al., Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES, *Investig. Cienc. Salud. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 1414 (2016). doi:10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)94-109.
- [57] J.A. James, Clinical perspectives on lupus genetics: Advances and opportunities, *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 40 (2014) 413–432. doi:10.1016/j.rdc.2014.04.002.
- [58] G. Obermoser, V. Pascual, The interferon- α signature of systemic lupus erythematosus, *Lupus*. 19 (2010) 1012–1019. doi:10.1177/0961203310371161.

- [59] E. Descloux, I. Durieu, P. Cochat et al., Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*. 48 (2009) 779–784. doi:10.1093/rheumatology/kep067.
- [60] R.M. Muñoz, A.R. Camba, S.M. Loza, Lupus eritematoso sistémico, *An Pediatr Contin*. 11 (2013) 89–97.
- [61] D. Chiewchengchol, R. Murphy, T. Morgan et al., Mucocutaneous manifestations in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug; 53(8):1504-12. doi: 10.1093/rheumatology/keu137. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24692572.
- [62] L. Watson, V. Leone, C. Pilkington et al., Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2356-65. doi: 10.1002/art.34410. PMID: 22294381.
- [63] Z.S. Arıcı, E.D. Batu, S. Ozen, Reviewing the recommendations for lupus in children. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Mar;17(3):17. doi: 10.1007/s11926-014-0489-5. PMID: 25761924.
- [64] B.L. Myones, Update on antiphospholipid syndrome in children. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Feb;13(1):86-9. doi: 10.1007/s11926-010-0148-4. PMID: 21080123.
- [65] E. Descloux, I. Durieu, P. Cochat et al., Paediatric systemic lupus erythematosus: prognostic impact of antiphospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Feb;47(2):183-7. doi: 10.1093/rheumatology/kem335. Epub 2007 Dec 26. PMID: 18160418.
- [66] D.M. Levy, M.P. Massicotte, E. Harvey et al., Thromboembolism in paediatric lupus patients. *Lupus*. 2003;12(10):741-6. doi: 10.1191/0961203303lu458oa. PMID: 14596422.
- [67] C. Malattia, A. Martini, Paediatric-onset systemic lupus erythematosus, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 27 (2013) 351–362. doi:10.1016/j.berh.2013.07.007.
- [68] L. Watson, F. Gohar, M.W. Beresford, Diagnosis and management of juvenile-onset SLE, *Paediatr. Child Health (Oxford)*. 21 (2011) 539–545. doi:10.1016/j.paed.2011.06.005.
- [69] M. Petri, A.M. Orbai, G.S. Alarcón et al., Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473. PMID: 22553077; PMCID: PMC3409311.

- [70] C.A. Silva, N.E. Aikawa, R.M.R. Pereira et al., Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(3):301-13. doi: 10.1586/1744666X.2016.1123621. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26589476.
- [71] A. Aggarwal, P. Srivastava, Childhood onset systemic lupus erythematosus: How is it different from adult SLE?, *Int. J. Rheum. Dis.* 18 (2015) 182–191. doi:10.1111/1756-185X.12419.
- [72] A. Boteanu, Lupus eritematoso sistémico pediátrico, *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2 (2020) 115–128.
- [73] L.B. Tucker, A.G. Uribe, M. Fernández et al., Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus.* 2008 Apr;17(4):314-22. doi: 10.1177/0961203307087875. PMID: 18413413; PMCID: PMC2818044.
- [74] B. Livingston, A. Bonner, J. Pope, Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus.* 2011 Nov;20(13):1345-55. doi: 10.1177/0961203311416694. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21951943.
- [75] V. Torrente-Segarra, T.C. Salman-Monte, Í. Rúa-Figueroa et al., Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: A comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER), *Clin. Exp. Rheumatol.* 35 (2017) 1047–1055.
- [76] A. Meyer, N. Meyer, M. Schaeffer et al., Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jan;54(1):50-63. doi: 10.1093/rheumatology/keu289. Epub 2014 Jul 26. PMID: 25065005.
- [77] A. Ravelli, L. Trail, C. Ferrari et al., Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Jan 15;62(1):63-72. doi: 10.1002/acr.20015. PMID: 20191492.
- [78] D.P.M. Symmons, J.A. Sills, S.M. Davis, The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol.* 1995 Aug;34(8):732-6. doi: 10.1093/rheumatology/34.8.732. PMID: 7551657.

- [79] E.P. Mendez, R. Lipton, R. Ramsey-Goldman et al., US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995–1998: Results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis & Rheumatism*, 49: 300-305. <https://doi.org/10.1002/art.11122>.
- [80] Iglesias E., *Dermatomiositis juvenil*, *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2 (2020) 155–162.
- [81] F.C. Ernste, A.M. Reed, Recent advances in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Nov;26(6):671-8. doi: 10.1097/BOR.000000000000103. PMID: 25160931.
- [82] G.E.A. Habers, A.M. Huber, G. Mamyrova et al., A25: The Association of Immunogenetic and Environmental Factors with Disease Course in Patients with Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arthritis & Rheumatology*, 66: S39-S40. <https://doi.org/10.1002/art.38441>
- [83] L.G. Rider, L. Wu, G. Mamyrova et al., Environmental factors preceding illness onset differ in phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2381-90. doi: 10.1093/rheumatology/keq277. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20802007; PMCID: PMC2981509.
- [84] T.B. Niewold, S.N. Kariuki, G.A. Morgan et al., Elevated serum interferon-alpha activity in juvenile dermatomyositis: associations with disease activity at diagnosis and after thirty-six months of therapy. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1815-24. doi: 10.1002/art.24555. PMID: 19479879; PMCID: PMC2697261.
- [85] T. Hornung, J. Wenzel, Innate immune-response mechanisms in dermatomyositis: An update on pathogenesis, diagnosis and treatment, *Drugs*. (2014) 74(9):981-98. doi:10.1007/s40265-014-0240-6.
- [86] M. Fathi, M. Dastmalchi, E. Rasmussen, I.E. Lundberg, G. Tornling, Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Mar;63(3):297-301. doi: 10.1136/ard.2003.006122. PMID: 14962966; PMCID: PMC1754925.
- [87] S.Y. Ji, F.Q. Zeng, Q. Guo et al., Predictive factors and unfavourable prognostic factors of interstitial lung disease in patients with polymyositis or dermatomyositis: A retrospective study, *Chin. Med. J. (Engl.)* (2010) 123(05):517-522. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.05.002.

- [88] M. Fathi, J. Vikgren, M. Boijesen et al., Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: Longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis & Rheumatism*, 59: 677-685. <https://doi.org/10.1002/art.23571>
- [89] A.B. Robinson, A.M. Reed, Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Sep 27;7(11):664-75. doi: 10.1038/nrrheum.2011.139. PMID: 21947177.
- [90] Y.J. Chen, C.Y. Wu, Y.L. Huang et al., Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R70. doi: 10.1186/ar2987. Epub 2010 Apr 16. PMID: 20398365; PMCID: PMC2888225.
- [91] M. Ibarra, P. Chou, L.M. Pachman, Ovarian teratoma mimicking features of juvenile dermatomyositis in a child. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1293-6. doi: 10.1542/peds.2010-2115. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969283; PMCID: PMC3208967.
- [92] F.B. Enders, B. Bader-Meunier, E. Baildam et al., Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):329-340. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209247. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27515057; PMCID: PMC5284351.
- [93] R. Aggarwal, A. Bandos, A.M. Reed et al., Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66(3):740-9. doi: 10.1002/art.38270. PMID: 24574235; PMCID: PMC3987896.
- [94] C.H. Spencer, K. Rouster-Stevens, H. Gewanter et al., Biologic therapies for refractory juvenile dermatomyositis: five years of experience of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance in North America. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Jun 13;15(1):50. doi: 10.1186/s12969-017-0174-0. PMID: 28610606; PMCID: PMC5470177.
- [95] J.S. Marshall, R. Warrington, W. Watson et al., An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):49. doi: 10.1186/s13223-018-0278-1. PMID: 30263032; PMCID: PMC6156898.
- [96] D.A. Cronkite, T.M. Strutt, The Regulation of Inflammation by Innate and Adaptive Lymphocytes. *J Immunol Res*. 2018 Jun 11;2018:1467538. doi: 10.1155/2018/1467538. PMID: 29992170; PMCID: PMC6016164.

- [97] N. Tomar, R.K. De, A brief outline of the immune system, *Methods Mol. Biol.* 1184 (2014) 3–12. doi:10.1007/978-1-4939-1115-8_1.
- [98] T. del Rosal, *Introducción: funcionamiento del sistema inmune. Generalidades. Pruebas complementarias en IDPs*, Continuum (N. Y). (2019).
- [99] J. Sprent, H. Kishimoto, The thymus and central tolerance *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* B356609–616 <http://doi.org/10.1098/rstb.2001.0846>
- [100] E.J. Cosway, B. Lucas, K.D. James et al., Redefining thymus medulla specialization for central tolerance. *J Exp Med.* 2017 Nov 6;214(11):3183-3195. doi: 10.1084/jem.20171000. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28830910; PMCID: PMC5679166.
- [101] F.A. Bonilla, H.C. Oettgen, Adaptive immunity, *J. Allergy Clin. Immunol.* 125 (2010) S33-S40. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.017.
- [102] P. Grover, P.N. Goel, M.I. Greene, Regulatory T Cells: Regulation of Identity and Function, *Front. Immunol.* (2021) 12:750542. doi:10.3389/fimmu.2021.750542.
- [103] J. Zhu, W.E. Paul, CD4 T cells: Fates, functions, and faults, *Blood.* 112 (2008) 1557–69. doi:10.1182/blood-2008-05-078154.
- [104] S.K. Bedoya, B. Lam, K. Lau et al., Th17 cells in immunity and autoimmunity, *Clin. Dev. Immunol.* (2013) vol. 2013: 986789. doi:10.1155/2013/986789.
- [105] K.C. Saxton, R. A. Glassman, C.R. Garcia, Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics, *Nat. Rev. Drug Discov.* 21 (2022) 1–17.
- [106] I. Delany, R. Rappuoli, E. De Gregorio, Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med.* 2014 Jun;6(6):708-20. doi: 10.1002/emmm.201403876. Epub 2014 Apr 6. PMID: 24803000; PMCID: PMC4203350.
- [107] CAV, Enfermedades Inmunoprevenibles, <https://Vacunasaep.Org/Profesionales/Enfermedades>. (n.d.).
- [108] S.A. Plotkin, S.L. Plotkin, The development of vaccines: how the past led to the future. *Nat Rev Microbiol.* 2011 Oct 3;9(12):889-93. doi: 10.1038/nrmicro2668. PMID: 21963800.
- [109] M.P. Arrazola Martínez, J.R. de Juanes Pardo, A. García de Codes Ilario, Conceptos generales. Calendarios de vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación, *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 33 (2015) 58–65. doi:10.1016/j.eimc.2014.12.001.

- [110] B. Pulendran, R. Ahmed, Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol.* 2011 Jun;12(6):509-17. doi: 10.1038/ni.2039. PMID: 21739679; PMCID: PMC3253344.
- [111] E. Croce, C. Hatz, E.F. Jonker et al., Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine.* 2017 Mar 1;35(9):1216-1226. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.048. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28162821.
- [112] H.M. Dockrell, S.G. Smith, What Have We Learnt about BCG Vaccination in the Last 20 Years? *Front Immunol.* 2017 Sep 13;8:1134. doi: 10.3389/fimmu.2017.01134. PMID: 28955344; PMCID: PMC5601272.
- [113] A. Di Pasquale, S. Preiss, F.T. Da Silva et al., Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines (Basel).* 2015 Apr 16;3(2):320-43. doi: 10.3390/vaccines3020320. PMID: 26343190; PMCID: PMC4494348.
- [114] D. Christensen, Vaccine adjuvants: Why and how. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Oct 2;12(10):2709-2711. doi: 10.1080/21645515.2016.1219003. PMID: 27551808; PMCID: PMC5084984.
- [115] E. De Gregorio, R. Rappuoli, Vaccines for the future: Learning from human immunology, *Microb. Biotechnol.* 5 (2012) 149–155. doi:10.1111/j.1751-7915.2011.00276.x.
- [116] S.A. Plotkin, Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2010 Jul;17(7):1055-65. doi: 10.1128/CVI.00131-10. Epub 2010 May 12. PMID: 20463105; PMCID: PMC2897268.
- [117] I.J. Amanna, I. Messaoudi, M.K. Slifka, Protective immunity following vaccination: how is it defined? *Hum Vaccin.* 2008 Jul-Aug;4(4):316-9. doi: 10.4161/hv.4.4.5751. Epub 2008 Feb 19. PMID: 18398296; PMCID: PMC6776428.
- [118] C.L. Charlton, F.Y. Lai, D.C. Dover, How to determine protective immunity in the post-vaccine era, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12:4, 903-906, DOI: 10.1080/21645515.2015.1128600.
- [119] P. Wutzler, P. Bonanni, M. Burgess et al., Varicella vaccination - the global experience, *Expert Rev. Vaccines.* 16 (2017) 833–43. doi:10.1080/14760584.2017.1343669.

- [120] A.M. Buisman, C.G.H. de Rond, K. Öztürk et al., Long-term presence of memory B-cells specific for different vaccine components. *Vaccine*. 2009 Dec 10;28(1):179-86. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.102. Epub 2009 Sep 30. PMID: 19799844.
- [121] I.H. Haralambieva, I.G. Ovsyannikova, M. O'Byrne et al., A large observational study to concurrently assess persistence of measles specific B-cell and T-cell immunity in individuals following two doses of MMR vaccine. *Vaccine*. 2011 Jun 15;29(27):4485-91. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.037. Epub 2011 May 1. PMID: 21539880; PMCID: PMC3117252.
- [122] M.K. Slifka, I. Amanna, How advances in immunology provide insight into improving vaccine efficacy. *Vaccine*. 2014 May 23;32(25):2948-57. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.078. Epub 2014 Apr 5. PMID: 24709587; PMCID: PMC4096845.
- [123] C. Giambi, A. Bella, A. Barale et al., A cohort study to evaluate persistence of hepatitis B immunogenicity after administration of hexavalent vaccines. *BMC Infect Dis*. 2008 Jul 28;8:100. doi: 10.1186/1471-2334-8-100. PMID: 18662386; PMCID: PMC2527316.
- [124] H. Käyhty, Difficulties in establishing a serological correlate of protection after immunization with *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines. *Biologicals*. 1994 Dec;22(4):397-402. doi: 10.1006/biol.1994.1062. PMID: 7779368.
- [125] J. Fernandez, O.S. Levine, J. Sanchez et al., Prevention of *Haemophilus influenzae* type b colonization by vaccination: correlation with serum anti-capsular IgG concentration. *J Infect Dis*. 2000 Nov;182(5):1553-6. doi: 10.1086/315870. Epub 2000 Oct 9. PMID: 11023481.
- [126] D. Goldblatt, J. Southern, L. Ashton et al., Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the united kingdom, *Pediatr. Infect. Dis. J*. 29 (2010) 401–405. doi:10.1097/INF.0b013e3181c67f04.
- [127] R. Borrow, P. Balmer, E. Miller, Meningococcal surrogates of protection - Serum bactericidal antibody activity, *Vaccine*. 23 (2005) 2222–2227. doi:10.1016/j.vaccine.2005.01.051.
- [128] D.A. Ishola, R. Borrow, H. Findlow et al., Prevalence of serum bactericidal antibody to serogroup C *Neisseria meningitidis* in England a decade after vaccine

introduction, *Clin. Vaccine Immunol.* 19 (2012) 1126–1130. doi:10.1128/CVI.05655-11.

[129] B. Samb, P. Aaby, H.C. Whittle et al., Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal. *Pediatr Infect Dis J.* 1995 Mar;14(3):203-9. doi: 10.1097/00006454-199503000-00007. PMID: 7761185.

[130] W.A. Orenstein, L. Cairns, A. Hinman et al., Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012-2020 midterm review report: Background and summary. *Vaccine.* 2018 Jan 11;36 Suppl 1:A35-A42. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.065. PMID: 29307368.

[131] W.R. Dowdle, The principles of disease elimination and eradication, *Bull. World Health Organ.* (1998).

[132] N. Lambert, P. Strebel, W. Orenstein et al., Rubella. *Lancet.* 2015 Jun 6;385(9984):2297-307. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60539-0. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25576992; PMCID: PMC4514442.

[133] P.K. Tosh, R.B. Kennedy, R.A. Vierkant et al., Correlation between rubella antibody levels and cytokine measures of cell-mediated immunity. *Viral Immunol.* 2009 Dec;22(6):451-6. doi: 10.1089/vim.2009.0068. PMID: 19951182; PMCID: PMC2831647.

[134] L.P. Skendzel, Rubella Immunity: Defining the Level of Protective Antibody, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 106, Issue 2, 1 August 1996, Pages 170–174, <https://doi.org/10.1093/ajcp/106.2.170>.

[135] J.C. Bester, Measles and Measles Vaccination: A Review. *JAMA Pediatr.* 2016 Dec 1;170(12):1209-1215. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1787. PMID: 27695849.

[136] E.E. Seagle, R.A. Bednarczyk, T. Hill et al., Measles, mumps, and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline following the second dose of the MMR vaccine. *Vaccine.* 2018 Feb 1;36(6):818-826. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.075. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29317117.

[137] S. Carryn, M. Feyssaguet, M. Povey et al., Long-term immunogenicity of measles, mumps and rubella-containing vaccines in healthy young children: A 10-year follow-up. *Vaccine.* 2019 Aug 23;37(36):5323-5331. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.07.049. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31345639.

[138] P. Hansashree, S. Verma, A. Rawat et al., Long-term Seroprotection Rates Following Second Dose of Measles as MMR Vaccine at 15 months in Indian Children. *Indian Pediatr* 55, 405–407 (2018). <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1282-8>

- [139] M. Keller, L.F. Pittet, P. Zimmermann, Immunogenicity and safety of routine vaccines in children and adolescents with rheumatic diseases on immunosuppressive treatment — a systematic review, *Eur. J. Pediatr.* (2022) 1329–1362. doi:10.1007/s00431-021-04283-w.
- [140] D.N. Maritsi, I. Kopsidas, G. Vartzelis et al., Long-term preservation of measles and rubella specific-IgG antibodies in children with enthesitis related arthritis on anti-TNF α treatment: A prospective controlled study, *Rheumatol. (United Kingdom)*. 58 (2019) 1686–1688. doi:10.1093/rheumatology/kez096.
- [141] M. Miyamoto, E. Ono, C. Barbosa et al., Vaccine antibodies and T- and B-cell interaction in juvenile systemic lupus erythematosus, *Lupus*. 20 (2011) 736–744. doi:10.1177/0961203310397409.
- [142] E. Farmaki, F. Kanakoudi-Tsakalidou, V. Spoulou et al., The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis, *Vaccine*. 28 (2010) 5109–13. doi:10.1016/j.vaccine.2010.03.080.
- [143] S.M. Belderok, G.J.B. Sonder, M. van Rossum et al., Evaluation of immune responses to combined hepatitis A and B vaccine in HIV-infected children and children on immunosuppressive medication, *Vaccine*. 31 (2013) 4156–4163. doi:10.1016/j.vaccine.2013.06.086.
- [144] M.W. Heijstek, P.G.M. Van Gageldonk, G.A.M. Berbers et al., Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: A retrospective cross-sectional study, *Ann. Rheum. Dis.* 71 (2012) 948–54. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200637.
- [145] F.J. Álvarez García, M.J. Cilleruelo Ortega, J. Álvarez Aldeán et al., Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2021 [Immunisation schedule of the Pediatric Spanish Association: 2021 recommendations]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021 Jan;94(1):53.e1-53.e10. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.10.002. PMID: 33419517.
- [146] Calendarios de vacunación, <https://Vacunasaep.Org/Profesionales/Calendario-Vacunas>. (n.d.).
- [147] Calendarios de vacunación en España, <https://Vacunasaep.Org/Documentos/Manual/Cap-7>. (n.d.).

- [148] D. CAV-AEP, Vacuación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunodepresor, <https://Vacunasaep.Org/Documentos/Manual/Cap-14#3.3.1>. (n.d.).
- [149] L.F. Pittet, K.M. Posfay-Barbe, Vaccination of immune compromised children— an overview for physicians, *Eur. J. Pediatr.* 180 (2021) 2035–2047. doi:10.1007/s00431-021-03997-1.
- [150] M. Bizjak, Š. Blazina, M. Zajc Avramovič et al., Vaccination coverage in children with rheumatic diseases, *Clin. Exp. Rheumatol.* 38 (2020) 164–170.
- [151] M.P. Morin, C. Quach, É. Fortin et al., Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre, *Rheumatol. (United Kingdom)*. 51 (2012) 2046–2050. doi:10.1093/rheumatology/kes175.
- [152] S.A. Plotkin, Vaccines: past, present and future. *Nat Med.* 2005 Apr;11(4 Suppl):S5-11. doi: 10.1038/nm1209. PMID: 15812490; PMCID: PMC7095920.
- [153] P.G. de la Peña, Esclerosis sistémica, *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2 (2020) 173–185.
- [154] I. Riaño, Protección del menor e investigación en Pediatría, *ICB.* 2 (2006).
- [155] S. Shah, A. Whittle, B. Wilfond et al. How do institutional review boards apply the federal risk and benefit standards for pediatric research? *JAMA.* 2004 Jan 28;291(4):476-82. doi: 10.1001/jama.291.4.476. PMID: 14747505.
- [156] U.G.C. De Inocencio Jaime, Artritis idiopática juvenil. Criterios de clasificación. Índices de actividad, *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2 (2020) 27–36.
- [157] A. Remesal Camba, S. Murias Loza, C. Udaondo Gascó, Artritis idiopática juvenil oligoarticular, *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2 (2020) 37–47.
- [158] S.L.N. Clarke, E.S. Sen, A. V. Ramanan, Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol* 14, 27 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0088-2>.
- [159] A. Marino, T. Giani, R. Cimaz, Risks associated with use of TNF inhibitors in children with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Feb;15(2):189-198. doi: 10.1080/1744666X.2019.1550359. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30451548.
- [160] Cakan M, Ayaz NA, Karadag SG et al., The necessity, efficacy and safety of biologics in juvenile idiopathic arthritis. *North Clin Istanbul.* 2019 Nov 14;7(2):118-123. doi: 10.14744/nci.2019.57873. PMID: 32259032; PMCID: PMC7117638..
- [161] A. Klein, I. Kaul, I. Foeldvari et al., Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: An observational

study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res*, 64: 1349-1356. <https://doi.org/10.1002/acr.21697>

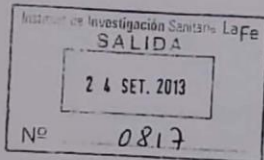
[162] P. Nalbanti, F. Kanakoudi-Tsakalidou, M. Trachana et al., Juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: predictors of the disease progression and need for early introduction of biologic treatment. *Rheumatol Int*. 2018 Jul;38(7):1241-1250. doi: 10.1007/s00296-018-4062-9. Epub 2018 May 29. PMID: 29845429.

[163] R.S. Long, *Regression Models for Categorical and Limited Dependent Variables*, Advanced Quantitative Techniques in the Social Sciences Number 7. Sage Publications: Thousand Oaks, CA. (1997).

[164] P.C. Austin, M. Escobar, J.A. Kopec, The use of the Tobit model for analyzing measures of health status. *Qual Life Res*. 2000;9(8):901-10. doi: 10.1023/a:1008938326604. PMID: 11284209.

[165] O.A.B. Peracchi, A.A.M. Nicácio, J. Yamada et al., Adequate tetanus but poor diphtheria and pertussis response to a Tdap booster in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021 Feb;30(2):299-306. doi: 10.1177/0961203320973263. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197362.

[166] H.M. Ingelman-Sundberg, Å. Laestadius, C. Chrapkowska et al., Diverse effects on vaccine-specific serum IgG titres and memory B cells upon methotrexate and anti-TNF- α therapy in children with rheumatic diseases: A cross-sectional study. *Vaccine*. 2016 Mar 4;34(10):1304-11. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.027. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26827664.



Dra. Inmaculada Calvo Penades
Servicio de Reumatología Infantil

Asunto: *Autorización Inicio Estudio.*

Valencia, 17 de Septiembre de 2013.

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente**.

A la vista de los dictámenes emitidos, el Proyecto de Investigación titulado: "SITUACION VACUNAL E INMUNOGENICIDAD A LARGO PLAZO EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS CON ENFERMEDADES REUMATICAS EN UN HOSPITAL TERCARIO DE ESPAÑA", puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,



Dr. José V. Castell, PhD., MD.
Director General

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe
Bulevar Sur s/n, Hospital U. y P. La Fe, Torre A, Planta 7ª. 46026 Valencia
Teléfono: 96 124 66 00 // Fax: 96 124 66 20

Escaneado con CamScanner

Figura 10.10 Informe de aprobación del comité ético y científico

D. José Vte. Castell Ripoll, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario La Fe de Valencia,

INFORMA:

Que el Proyecto de Investigación titulado: "SITUACION VACUNAL E INMUNOGENICIDAD A LARGO PLAZO EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS CON ENFERMEDADES REUMATICAS EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE ESPAÑA" que presenta el/la Dr./Dra. **Inmaculada Calvo Penades** del Servicio de Reumatología Infantil del Hospital La Fe de Valencia, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse **positivamente** en cuanto a su viabilidad.

p. a.



de Septiembre de 2013.

Comisión de Investigación. Escuela de Enfermería – despacho 619.- Hospital Universitario La Fe,
Avda. Campanar, 21. 46009-Valencia. Spain
Tel.: (+34) 96 1973313; Fax: (+34) 96 3494416. e-mail: cominvest_lafe@gva.es